

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES-SCIENCES PHYSIQUES

PRESENTEE

A LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

PAR

Madame ZALUSKI Marie-Claude

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES

Sujet de la Thèse : SYNTHÈSE ET ÉTUDE DES FUROPYRIDAZINES.

soutenue le 13 mai 1970 devant la Commission d'Examen

MM.	NORMANT	Président
	BASSELIER	} Examinateurs
	LEVISÁLLES	
	ROBBA	

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES-SCIENCES PHYSIQUES

PRESENTEE

A LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS

PAR

Madame ZALUSKI Marie-Claude

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES

Sujet de la Thèse : SYNTHÈSE ET ÉTUDE DES EUROPYRIDAZINES.

soutenue le 13 mai 1970 devant la Commission d'Examen

MM.	NORMANT	Président
	BASSELIER	} Examineurs
	LEVISALLES	
	ROBBA	



A Monsieur Henri NORMANT

Membre de l'Institut

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.

A Monsieur Jacques LEVISALLES

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.

A Monsieur Jean-Jacques BASSELIER

Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.

A Monsieur Max ROBBA

Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Caen.

en témoignage de respectueuse gratitude..

Je tiens à adresser le témoignage de ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur ROBBA qui m'a confié le sujet de ce travail et en a dirigé la réalisation.

J'exprime ma très vive reconnaissance à Monsieur le Professeur GRISON qui m'a accueillie dans son laboratoire de l'Ecole Polytechnique où ce travail a été réalisé .

J'adresse à Monsieur ROQUES mes sincères remerciements pour l'aide qu'il m'a apportée pendant toute la durée de ce travail et plus particulièrement dans l'interprétation et la compréhension des spectres de RMN.

Je remercie très vivement Madame BONHOMME pour sa collaboration efficace dans le travail de synthèse que nous avons réalisé ensemble.

Je remercie également :

Madame ZUBER, Madame COMBRISON et Monsieur RABARON pour l'exécution des spectres de RMN.

Madame HOUELLE et Madame TREMBLAY pour l'exécution des spectres IR.

Madame NICCO et Monsieur MAUME pour la frappe et la réalisation des tableaux de cette thèse .

Enfin je remercie tous mes camarades du laboratoire qui m'ont encouragée par leur sympathie .

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	9
NOMENCLATURE	11
TRAVAUX ANTERIEURS	12
MATIERES PREMIERES	
Dérivés halogénés du furanne	13
Dérivés carbonylés du furanne	15
1ère Partie : DERIVES CARBONYLES DU FURANNE.	
1 - Nouvelles préparations d'halogénofurannes	19
2 - Dérivés dicarbonylés du furanne	20
3 - Etude des spectres de RMN	33
2ème Partie : ETUDE DES FUROPYRIDAZINES.	
1 - Synthèse des furopyridazines	63
2 - Etude physique des furopyridazines	66
3ème Partie : ETUDE DES OXODIHYDROFUROPYRIDAZINES ET DES DIOXOTETRAHYDROFUROPYRIDAZINES.	
1 - Préparation des dioxotétrahydrofuropyridazines	79
2 - Préparation des oxodihydrofuropyridazines	79
3 - Etude physique des oxodihydrofuro [2,3-d] pyridazines	84
4 - Réactions des oxodihydrofuropyridazines	94
4ème Partie : ETUDE DES HALOGENOFUROPYRIDAZINES.	
1 - Préparation des halogénofuropyridazines	99
2 - Propriété physiques des halogénofuropyridazines	103
3 - Réactions des halogénofuropyridazines	104
5ème Partie : REACTIONS DES HYDRAZINO ET DES THIOXODIHYDRO- FUROPYRIDAZINES.	
1 - Réactions des hydrazinofuropyridazines	111
2 - Réactions des thioxodihydrofuropyridazines	115

.../...

	Pages
6ème Partie : HYDROGENATION DES FUROPYRIDAZINES.	
1 - Hydrogénation de furo [3,4-d] pyridazines	123
2 - Hydrogénation de furo [2,3-d] pyridazines	126
7ème Partie : SYNTHÈSE DIRECTE D'AMINO ET D'HYDRAZINO- FUROPYRIDAZINES	127
PARTIE EXPERIMENTALE	137
CONCLUSION	195
BIBLIOGRAPHIE	197

INTRODUCTION

Alors que la phtalazine **1** a fait l'objet depuis longtemps de nombreuses recherches tant sur le plan chimique que sur le plan pharmacologique, l'étude des composés bicycliques dans lesquels le cycle benzénique est remplacé par un hétérocycle ne s'est développée que depuis une dizaine d'années .

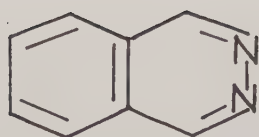
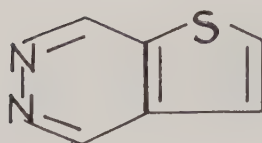
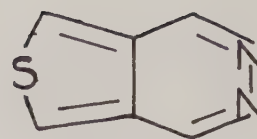
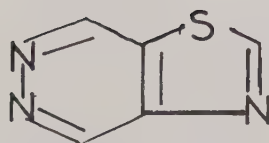
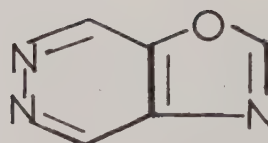
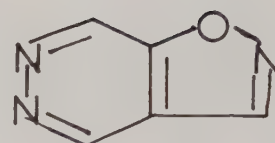
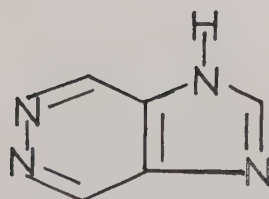
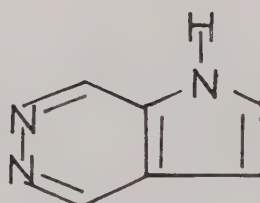
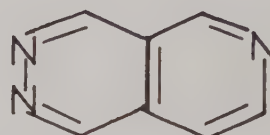
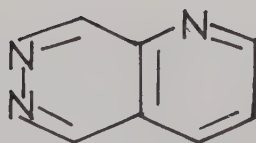
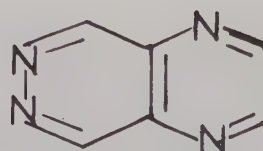
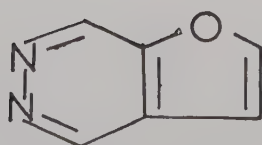
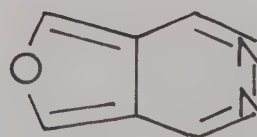
C'est ainsi que Robba, Roques et Le Guen ont étudié la synthèse d'analogues de la phtalazine dans lesquels l'homocycle est remplacé par un hétérocycle pentagonal comportant un hétéroatome , thiéno [2, 3 - d] pyridazine **2** et thiéno [3, 4 - d] pyridazine **3** (1) (2) (3) ou deux hétéroatomes , thiazolo [4, 5 - d] pyridazine **4** (4) (5).

Des recherches du même type ont conduit à l'étude d'oxazolo [4, 5 - d] pyridazines **5** et d'isoxazolo [4, 5 - d] pyridazines **6** par Kuraishi (6) Erichomovitch (7) et Desimoni (8) ainsi qu'à la synthèse d'imidazolo [4, 5 - d] pyridazines **7** par Castle et Coll. (9) (10) (11) et de pyrrolo [2, 3 - d] pyridazines **8** par Marquet et Bisagni (12).

Parmi les dérivés présentant un hétérocycle hexagonal accolé à la pyridazine, on peut citer la pyrido [3, 4 - d] pyridazine **9** (13) la pyrido [2, 3 - d] pyridazine **10** qui a été étudiée par Nitta et Coll. (14) Queguiner (15) Kakimoto (16) et Stanovnick (17) ainsi que la pyrazino [2, 3 - d] pyridazine **11** synthétisée par Castle (18).

Dans le cadre des travaux effectués dans son laboratoire, M. Robba nous a proposé l'étude de la synthèse et des propriétés physiques et chimiques des isostères furanniques de la phtalazine: furo [2, 3 - d] pyridazine **12** et furo [3, 4 - d] pyridazine **13** qui ont fait l'objet de publications préliminaires (19) (20) .

TABLEAU I

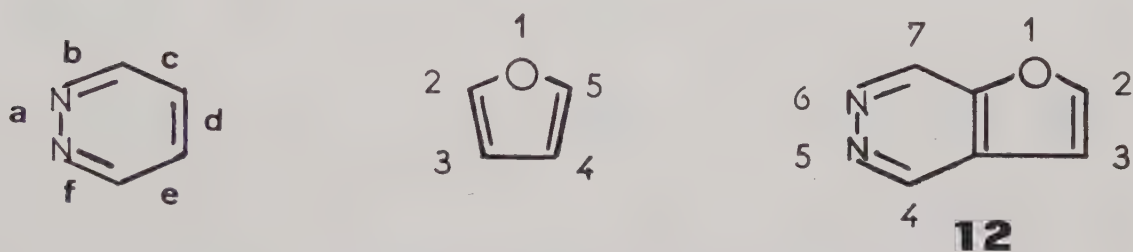
**1****2****3****4****5****6****7****8****9****10****11****12****13**

NOMENCLATURE

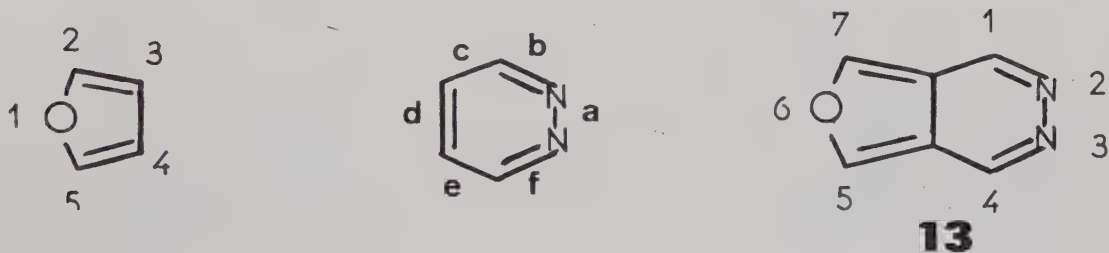
La nomenclature utilisée pour les furopyridazines est celle adoptée par le Ring Index et le Chemical Abstracts.

Une première numérotation permet de préciser le mode d'accolement des deux hétérocycles, la seconde concerne la position des substituants sur les deux cycles accolés.

C'est ainsi que la furo [2, 3 - d] pyridazine **12** provient de l'accolement du furanne en 2, 3 sur le côté "d" de la pyridazine.

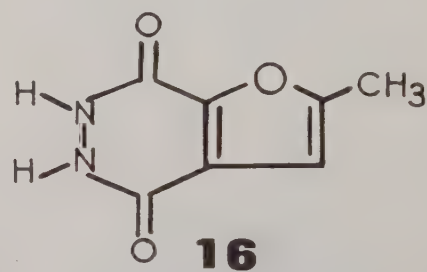
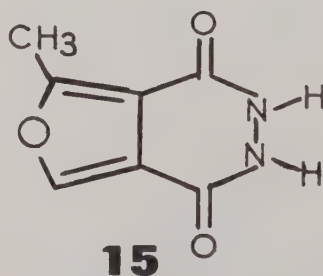
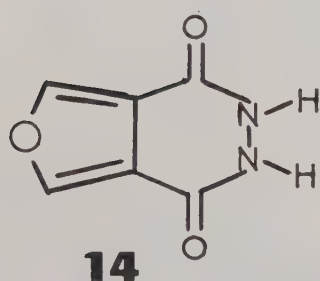


La furo [3, 4 - d] pyridazine **13** provient de l'accolement du furanne en 3, 4 sur le côté "d" de la pyridazine.



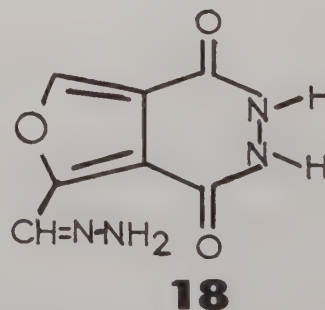
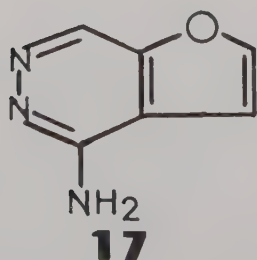
TRAVAUX ANTERIEURS

Parmi les rares furopyridazines connues au début de ce travail nous pouvons citer la dioxo - 1, 4 tétrahydro - 1, 2, 3, 4 furo [3, 4 - d] pyridazine **14**, la méthyl - 7 dioxo - 1, 4 tétrahydro - 1, 2, 3, 4 furo [3, 4 - d] pyridazine **15** et la méthyl - 2 dioxo - 4, 7 tétrahydro - 4, 5, 6, 7 furo [2, 3 - d] pyridazine **16** obtenues par Jones (21).



Plus récemment, Marquet, Bisagni et Louisfert (22) ont préparé l'amino - 4 furo [2, 3 - d] pyridazine **17**.

Enfin Le Guillanton et Daver (23) ont décrit l'hydrazone du formyl - 7 dioxo - 1, 4 tétrahydro - 1, 2, 3, 4 furo [3, 4 - d] pyridazine **18**.



MATIERES PREMIERES

I - DERIVES HALOGENES DU FURANNE.

A - Dérivés bromés .

La plupart des dérivés bromés du furanne et de l'acide α - furoïque sont connus depuis longtemps [(24) (25) (26) (27)] . Mais la préparation des acides bromés est particulièrement délicate car les réactions décrites jusqu'à maintenant sont peu reproductibles et donnent des mélanges difficilement séparables, ce qui entraîne des rendements faibles et des purifications compliquées.

Par contre leur décarboxylation en bromofurannes s'effectue avec d'excellents rendements (28) , C'est ainsi que le dibromo - 2, 3 furanne **19** est obtenu avec un rendement quantitatif par décarboxylation de l'acide dibromo - 4,5 furoïque **20** (29) .

Un très bon accès à ce dernier a été proposé par Goldfarb et Tarasova (30) qui broment le furfural en présence de chlorure d'aluminium et oxydent le dibromo - 4,5 furfural **21** obtenu en acide **20** (Tableau II) .

B - Dérivés iodés .

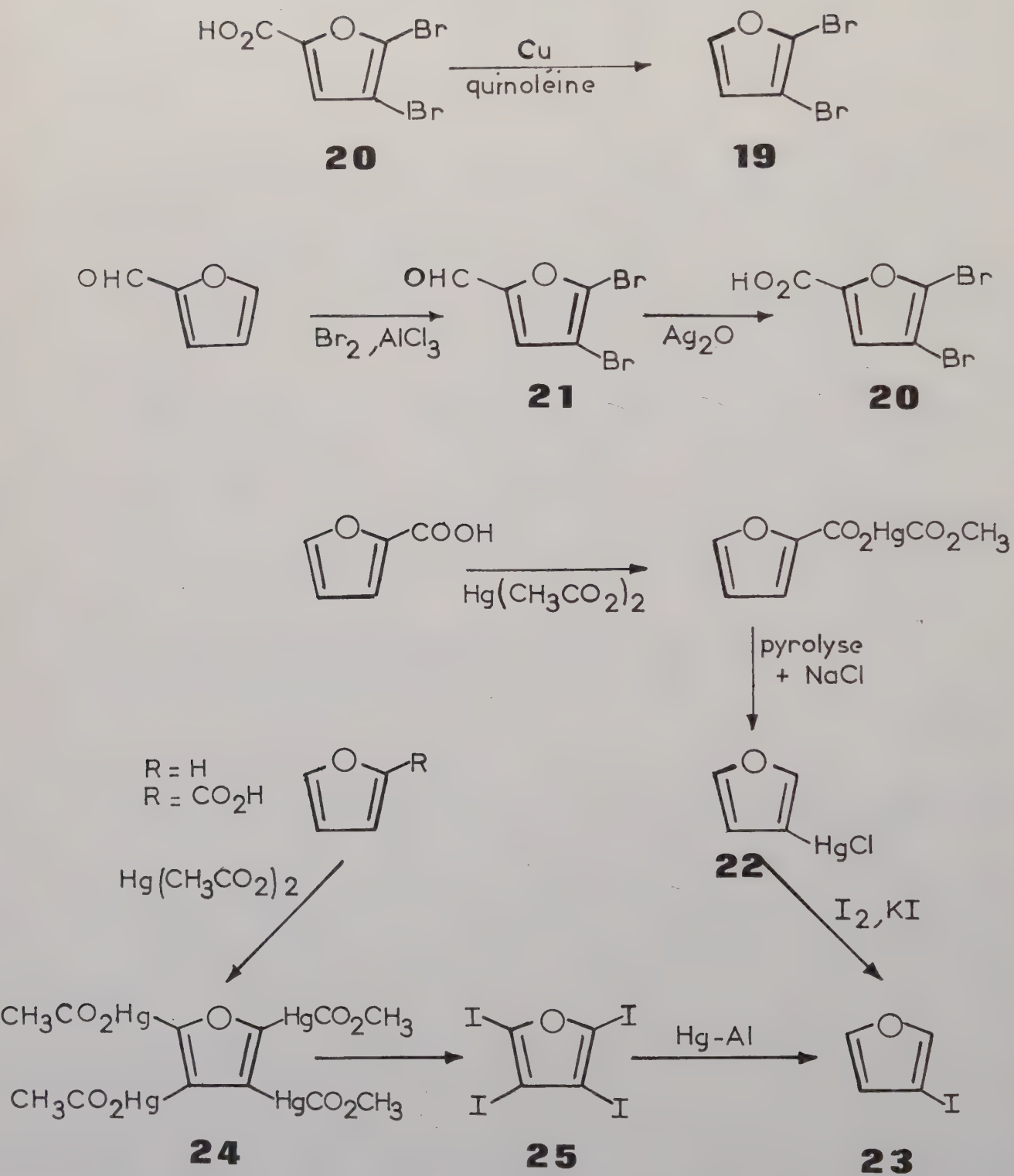
Parmi les dérivés iodés du furanne nous avons utilisé :

1°/ l'iodo - 3 furanne **23** obtenu par action de l'iode sur le chloromercuri-3 furanne **22** qui se prépare par pyrolyse suivie d'un traitement au chlorure de sodium de l'acétoxymercure - 2 furanne (31).

Cette technique de Gilman a été reprise par Gronowitz et Sorlin (32) (33) pour préparer quelques furannes substitués en 3, mais nous avons préféré l'abandonner, car elle est trop dangereuse parce qu'explosive au niveau de la pyrolyse.

2°/ Le tétraiodo furanne **25** obtenu selon Ciusa et Coll. (34) (35) par action de l'acétate mercurique sur le furanne ou l'acide α - furoïque. Le tétracétoxymercurefuranne **24** formé est alors traité par une solution d'iode. Le tétraiodofuranne **25** peut être partiellement déshalogéné en deux temps par l'amalgame d'aluminium en iodo-3 furanne **23** (31) .

TABLEAU II



II - DERIVES CARBONYLES DU FURANNE.

A . Acides et esters furanniques.

Ils sont accessibles par deux voies.

1/ Méthodes par cyclisation de dérivés dicarbonylés . La cyclisation de composés 1,4 dicarbonylés représente une des plus anciennes techniques de préparation de furannes substitués ou non sur les différents sommets .

Le dicarboxy - 3, 4 furanne **28 a** et le méthyl - 2 dicarboxy - 3,4 furanne **28 b** sont ainsi obtenus à partir des acétals **26 a** et **26 b** (36). De même le dicarboxy - 2,3 furanne **31 a** et le dicarboxy - 2,3 méthyl - 5 furanne **31 b** sont formés par cyclisation des esters nitriles **29 a** et **29 b** (37) . D'autre part, le méthyl - 3 carbométhoxy - 2 furanne **32** est synthétisé selon Burness (38) à partir de la diméthoxy - 4, 4 butanone - 2 et du chloracétate de méthyle.

Enfin une voie d'accès aux furannes substitués en 2, 4 et en 3 (39) est offerte par l'intermédiaire du bromocoumalate de méthyle qui en milieu sulfurique subit une réduction de cycle avec formation du dicarboxy - 2, 4 furanne **33** . Ce dernier est facilement décarboxylé en carboxy - 3 furanne **34** .

2/ Réactions de Diels Alder. La réactivité diénique du noyau furannique vis à vis de l'acétylène dicarboxylate de méthyle (40) peut être mise à profit pour l'obtention de furannes disubstitués en 3, 4 .

De nombreux auteurs ont étudié l'influence de la nature des substituants situés en α de l'hétéroatome sur les propriétés diéniques du furanne. S'il est connu depuis longtemps (41) (42) (43) que la présence d'un substituant alcoylé, cycloalcoylé, alcoylé ou halogéné ne contrarie pas cette réactivité, ce n'est que très récemment que Mavoungou-Gomès (44) (45) a démontré qu'il en était de même en présence de substituants électro-attracteurs. C'est ainsi que l'on peut préparer, entre autres, le dicarbométhoxy - 3,4 furanne **35 a**, le méthyl - 2 dicarbométhoxy - 3,4 furanne **35 b** et le formyl - 2 dicarbométhoxy - 3,4 furanne **35 c** .

B = Aldéhydes.

L'iodo - 3 furanne **23** réagit avec l'éthyllithium (33) pour donner le furyllithium - 3 **36** qui après formylation fournit le formyl - 3 furanne **37** .

Le diformyl - 3, 4 furanne **40** a été obtenu par Trofimenko (46) en réduisant le dicyano - 3, 4 furanne **39** avec l'hydruide de diisobutyl-aluminium. Ce dinitrile s'obtient par déshydratation du dicarboxamido - 3, 4 furanne **38** , ce dernier étant formé par amidification du dicarbométhoxy - 3, 4 furanne **35** (47).

TABLEAU III

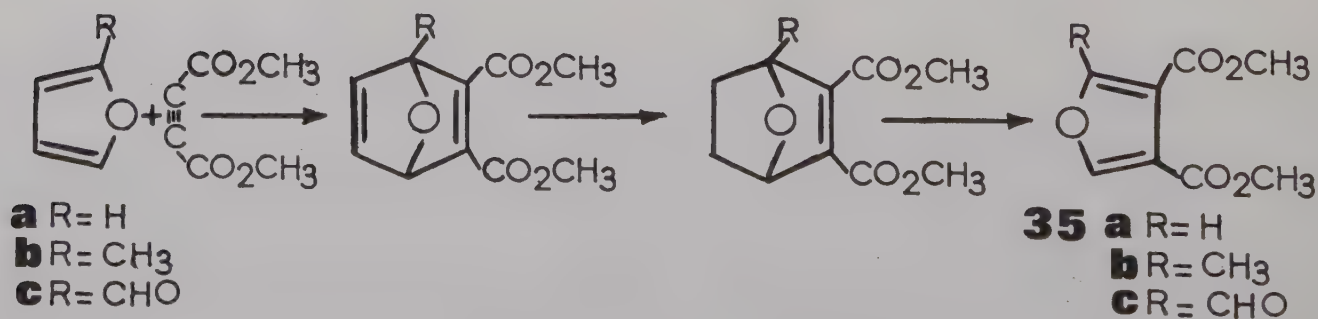
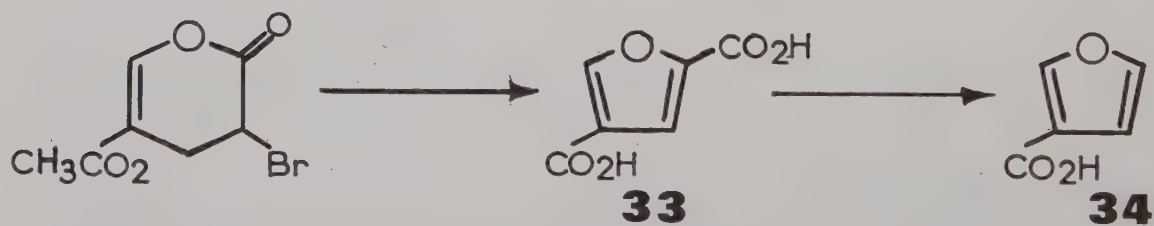
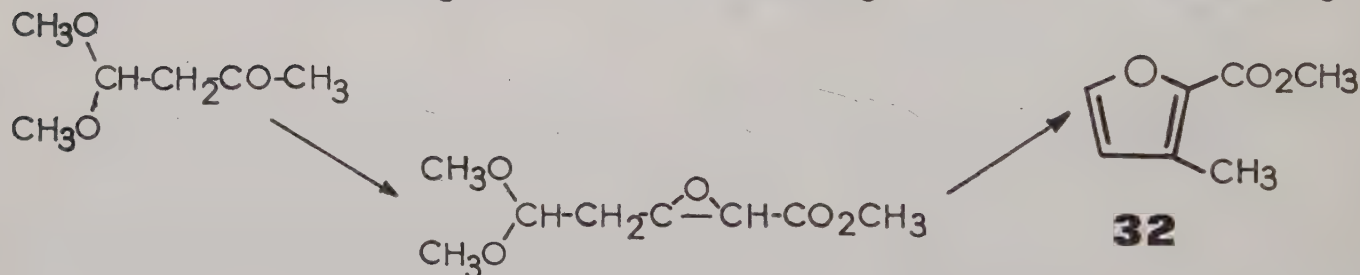
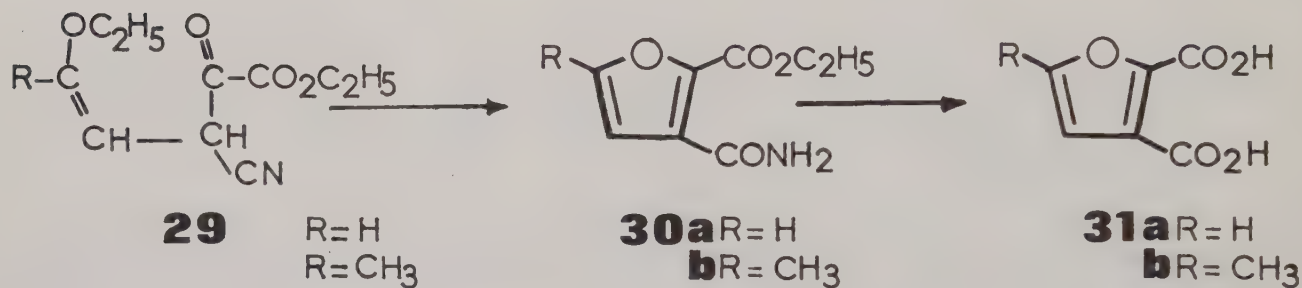
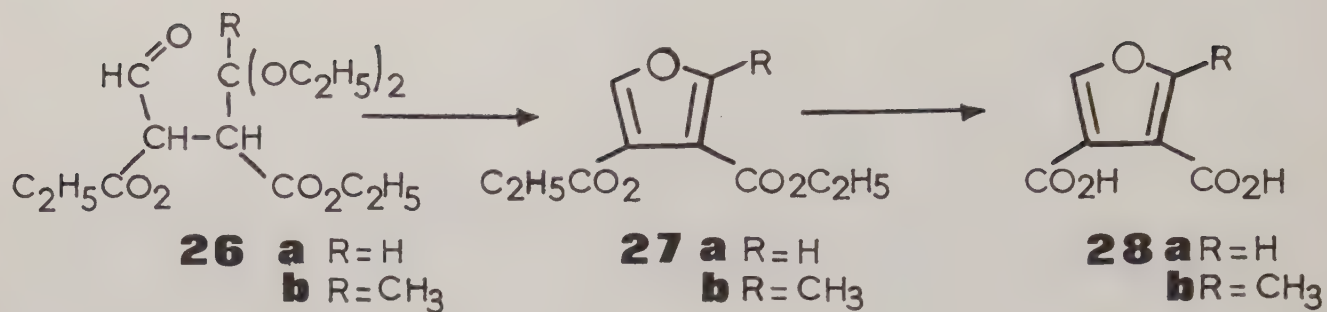
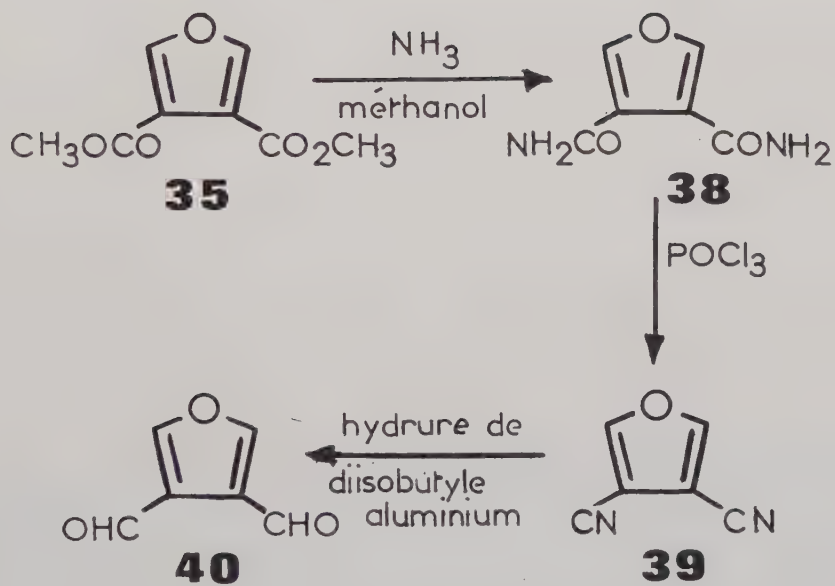
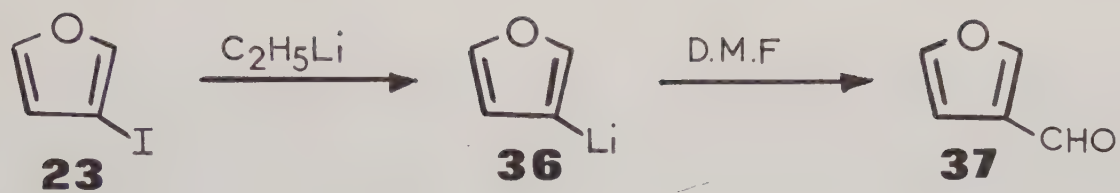


TABLEAU IV



Première Partie

DERIVES CARBONYLES DU FURANNE.

Une méthode générale d'accès aux pyridazines consiste à condenser l'hydrazine avec des composés dicarbonylés - 1, 4 : dialdéhydes, cétones aldéhydes ou acides cétoniques. Déjà utilisée pour préparer des dérivés de la phthalazine et des thiénoypyridazines (1) (2) nous l'avons suivie avec succès dans la synthèse de furopyridazines en mettant en œuvre des dérivés orthodicarbonylés du furanne.

Parmi les méthodes de préparation de ces derniers, nous avons envisagé entre autres, celle basée sur l'emploi d'halogénofurannes. Mais certains d'entre eux étaient soit difficilement accessibles par les techniques précédemment décrites, soit encore inconnus. Il était donc nécessaire de préparer quelques furannes halogénés nouveaux ou de trouver des voies d'accès plus directes à certains autres.

Cette étude constituera la première partie de ce chapitre, nous envisagerons ensuite les différentes méthodes utilisées pour la synthèse des dérivés orthodicarbonylés du furanne symétriques ou non.

I - NOUVELLES PREPARATIONS D'HALOGENOFURANNES.

A. - Dérivés bromés.

Une des voies d'accès aux dérivés disubstitués en - 2, 3 du furanne consiste à employer le dibromo - 2,3 furanne **19**. Celui-ci peut être obtenu comme nous l'avons vu précédemment par décarboxylation du dibromo - 2, 3 carboxy - 5 furanne **20** préparé par Goldfarb à partir du dibromofurfural (30). Mais à la technique d'oxydation par l'oxyde d'argent, nous avons préféré l'oxydation permanganique, plus commode à mettre en œuvre sur de grandes quantités. Cette réaction s'effectue dans un mélange dioxanne-eau à une température inférieure à 50°. Elle fournit l'acide dibromé **20** avec un rendement de 60 à 65 %.

D'autre part, nous avons préparé le bromo - 3 furanne **42** à partir du dibromo-2,3 furanne **19**. Parmi toutes les techniques utilisées : déshalogénéation par voie catalytique (Pd, Ni) ou chimique (zinc en milieu acétique), hydrolyse d'organo métalliques (magnésiens et lithiens) la seule qui soit sélective est l'hydrolyse du bromo - 3 furyllithium - **2** obtenu par interconversion entre le dérivé **19** et l'éthyllithium dans l'éther anhydre à - 10°.

B . Dérivés iodés .

Dans la préparation de l'iodo - 3 furanne par réduction du dérivé tétraiodé 25 , au moyen de l'amalgame d'aluminium, Gilman (31) note la formation d'un intermédiaire dont il donne le point d'ébullition mais dont il ne précise pas la nature. Cela laisse donc supposer que cette déshalogénéation pourrait dans certaines conditions s'effectuer par étapes. Dans le but d'effectuer une déshalogénéation plus douce, nous avons envisagé d'utiliser la technique dite du "magnésien par entraînement" . Cette méthode décrite par Grignard (48) et Steinkopf (49) en série aromatique a été utilisée avec succès sur des dérivés halogénés de la pyridine et du thiophène (50) (51) : c'est ainsi que le tribromo-2, 3, 5 thiophène a été réduit en dibromo thiophène par action de 1, 5 équivalent de bromure d'éthyle et de 2, 5 équivalent de magnésium pendant 3 h 30 . Mais dans des conditions opératoires similaires, la déshalogénéation du tétraiodofuranne est pratiquement nulle. Nous avons donc été amené à modifier la technique de magnésien par entraînement de la façon suivante : le temps de contact doit être très court, 8 à 10 minutes environ, et un très grand excès de bromure d'éthyle est nécessaire. En présence de 1, 5 équivalent de magnésium et de 3 équivalents de bromure d'éthyle, on obtient le triiodo - 2, 3, 4 furanne 43 avec un rendement de 85 % ; en présence de 3 équivalents de magnésium pour 6 équivalents de bromure d'éthyle le diiodo - 3, 4 furanne 44 est obtenu avec un rendement de 48 % . En augmentant les proportions de bromure d'éthyle et de magnésium , il n'a pas été possible d'obtenir directement l'iodo - 3 furanne 23 , la déshalogénéation s'arrêtant avec des rendements variables suivant les quantités de réactifs, au dérivé diiodé 44 .

Par contre, le dérivé 23 peut être préparé à partir du diiodo - 3, 4 furanne . L'interconversion halogène-métal avec l'éthyllithium dans l'éther anhydre à - 50° conduit à l'iodo - 3 furyl lithium - 4 dont l'hydrolyse libère l'iodo - 3 furanne avec un rendement de 50 à 55 % .

II - DERIVES DICARBONYLES DU FURANNE .

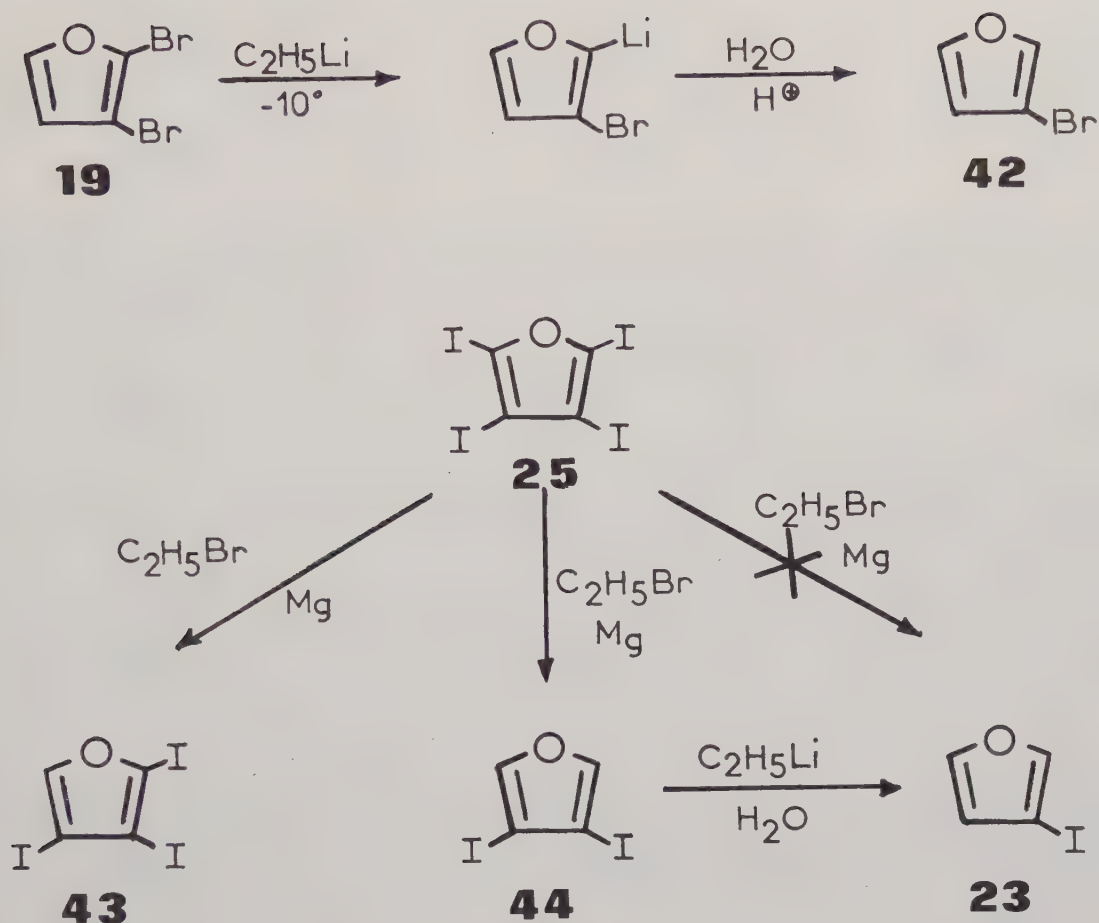
Ils sont préparés soit à partir de nitriles, soit par l'intermédiaire d'organométalliques, soit par réaction de Sommelet.

A . Réduction de nitriles.

1/ Préparation de dicarboxaldéhydes à partir de dinitriles. Les hydrures d'aluminium ou les organoaluminiques sont fréquemment utilisés, soit dans la réduction de groupements carbonylés ou carboxylés en alcools , soit dans celle de nitriles en aldéhydes ou en amines.

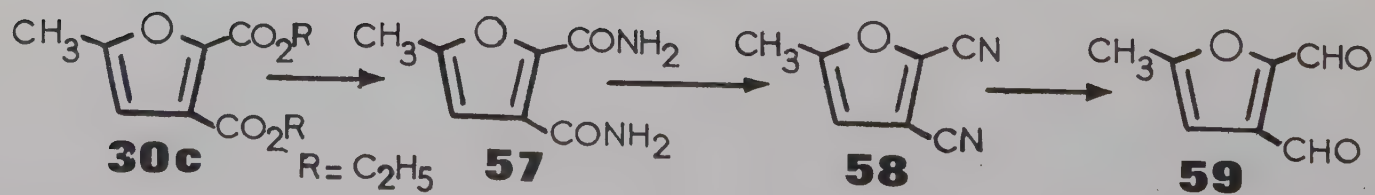
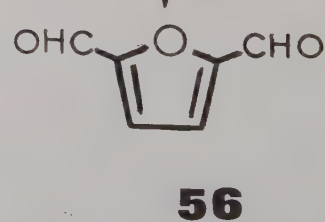
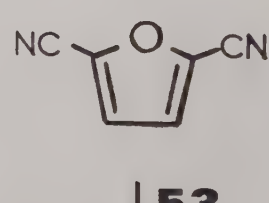
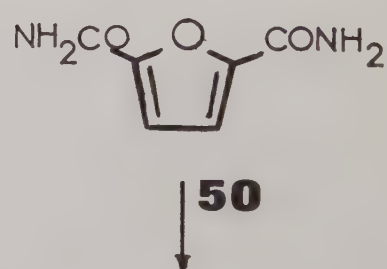
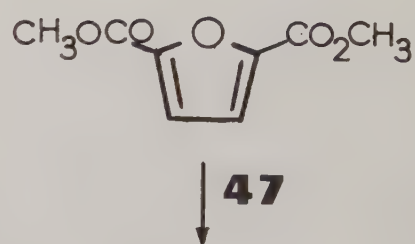
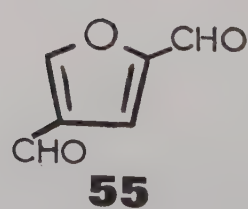
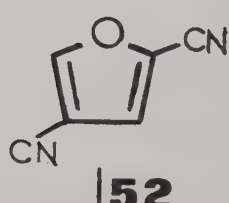
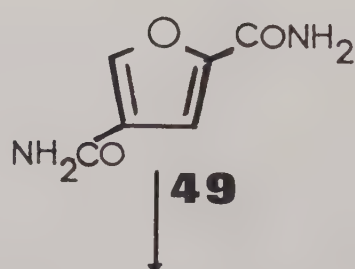
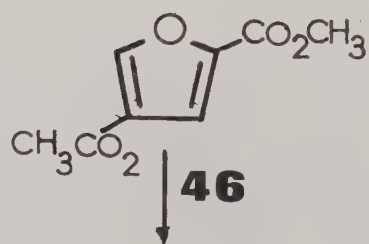
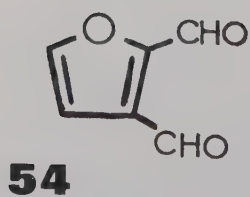
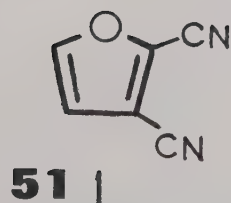
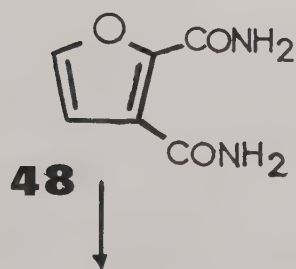
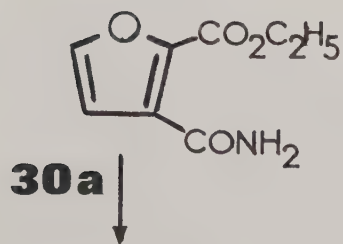
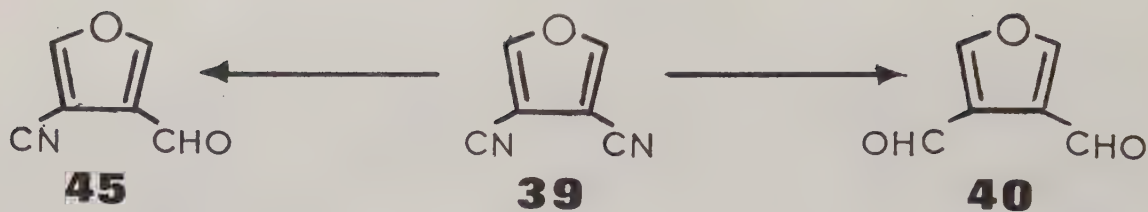
La réaction entre le dicyano - 3, 4 furanne 39 et l'hydrures d'aluminium lithium a montré qu'il s'effectuait principalement une réduction partielle en formyl - 3 cyano - 4 furanne 45 , la réduction totale n'étant obtenue qu'avec un rendement de l'ordre de 15 % .

TABLEAU V



Les travaux de Ziegler (52) puis de Miller (53) sur l'hydrure de diisobutylaluminium ont mis en lumière la réactivité de ce composé et sa grande sélectivité pour la réduction des nitriles en aldéhydes. Utilisé en série hétérocyclique par Trofimenko (46) à la préparation des diformyl - 3, 4 thiophène et furanne, il nous a permis d'obtenir avec des rendements variant de 65 à 75 % tous les autres dialdéhydes du furanne, à partir des dinitriles correspondants : c'est-à-dire les dialdéhydes en 2, 3 **54** et en 2, 4 **55** jusqu'alors inconnus et le dialdéhyde en 2, 5 **56** déjà synthétisé par d'autres voies (54) (55) (56). De même le méthyl - 5 diformyl - 2, 3 furanne **59** a été préparé à partir du méthyl - 5 dicyano - 2, 3 furanne **58**. Les dinitriles **51**, **52**, **53**, **58** sont obtenus de la même façon que le nitrile **39** par déshydratation dans l'oxychlorure de phosphore à chaud des diamides **48**, **49**, **50**, **57** formés par action de l'ammoniac en milieu méthanolique sur les dicarbométhoxy - 2, 4 et 2, 5 furannes **46**, **47**, le carbéthoxy - 2 carboxamido - 3 furanne **30 a** et le méthyl - 5 dicarbéthoxy - 2, 3 furanne **30 b** (57) (39) (37) (58).

TABLEAU VI



3/ Préparation de dérivés dicarbonylés asymétriques. La réduction par l'hydruire de diisobutylaluminium de cyanofurannes contenant en ortho un groupement acide ou ester, a été tentée.

Ni le carbéthoxy - 2 cyano - 3 furanne **60** obtenu par déshydratation à l'aide de l'oxychlorure de phosphore du carbéthoxy - 2 carboxamido - 3 furanne **30 a**, ni le carboxy - 2 cyano - 3 furanne **61 b** formé par hydrolyse de l'ester amide **27 b** en acide amide **61 a**, puis déshydratation, ne réagissent avec l'hydruire de diisobutylaluminium dans les conditions utilisées.

Par contre, le carboxy - 3-formyl - 4 furanne **66** a pu être isolé en petites quantités par réduction du carboxy - 3 cyano - 4 furanne **65**. Ce dernier est préparé à partir du dicarbométhoxy - 3, 4 furanne **35 a** : par hydrolyse partielle on obtient le carboxy - 3 carbométhoxy - 4 furanne **62**, puis par action de l'ammoniac en solution dans le méthanol, le carboxy - 3 carboxamido - 4 furanne **63**. Un reflux dans l'oxychlorure de phosphore transforme l'acide amide **63** en chlorure de l'acide cyano - 4 furanne-carboxylique - 3 **64** et enfin le nitrile acide **65** est libéré de son chlorure par chauffage en milieu alcalin.

Tentée sur le méthyl - 2 carbométhoxy - 3 cyano - 4 furanne **68**, la réduction en méthyl - 2 carbométhoxy - 3 formyl - 4 furanne a également échoué. L'ester nitrile **68** est obtenu par amidification partielle du méthyl - 2 dicarbométhoxy - 3,4 furanne **35 b** en méthyl - 2 carbométhoxy - 3 carboxamido - 4 furanne **67** suivi d'une déshydratation par l'oxychlorure de phosphore. Cette technique a donc été abandonnée pour la préparation de dérivés carbonylés asymétriques.

L'attaque du méthyl - 2 dicarbométhoxy - 3,4 furanne **35 b** par l'ammoniac fournit un ester amide **67** de structure équivoque. La position de cette attaque a été démontrée par voie chimique : l'hydrolyse partielle du diester éthylique **27 b** libère un ester acide **27 bis** qui est facilement décarboxylé. Le spectre de RMN du produit de la décarboxylation présente le couplage caractéristique des protons furanniques vicinaux H_4 , H_5 qui est de l'ordre de 2 Hz.

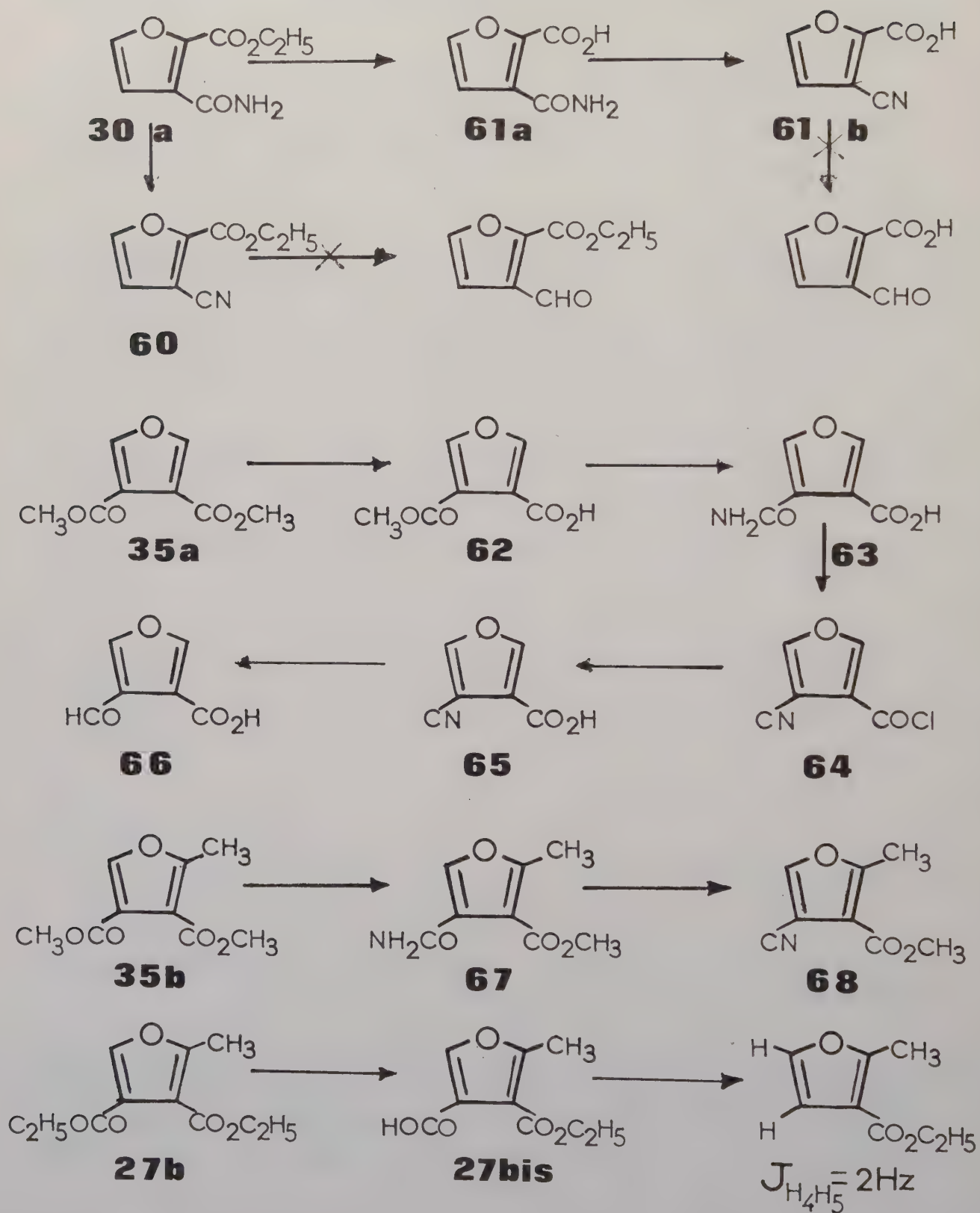
B. A partir d'organolithiens.

Parmi les techniques permettant la préparation de dérivés carbonylés à partir d'halogéno furannes, il faut retenir celle basée sur l'emploi d'organométalliques.

Dans les conditions normales de préparation des organomagnésiens, seul l'iodo - 2 furanne est transformé en iodure de furyl magnésium (59) alors que l'iodo - 3 furanne ne réagit pas (31) et que le bromo - 2 furanne nécessite l'emploi d'un alliage cuivre magnésium (28). De même les organo sodiques se font difficilement (31).

Par contre, Gronowitz (32) (33) a montré que le furyl lithium - 3 était obtenu par interconversion halogène-métal entre l'iodo - 3 furanne et l'éthyl ou le *n*-butyl lithium et qu'il pouvait facilement être utilisé comme intermédiaire dans la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone en position 3. D'autre part, Ramanathan et Levine (60) ont créé

TABLEAU VII



ces mêmes liaisons en position 2 par métallation directe du sommet α par le *n*-butyllithium.

Nous avons repris ces techniques en vue de créer directement sur l'hétérocycle des liaisons carbone-carbone sur deux sommets adjacents.

Il faut remarquer que la création de telles liaisons nécessitait avant cette étude, le passage par des réactions de cyclisation ou des réactions de Diels-Alder.

1/ Obtention des dérivés lithiés. Les réactions d'interconversion sont effectuées dans l'éther anhydre à des températures variant entre -20° et -60° , et les métallations entre $+10^{\circ}$ et $+30^{\circ}$.

L'agent de lithiation employé est dans la plupart des cas le *n*-butyllithium. L'éthyllithium a été utilisé à chaque fois que le point d'ébullition du composé obtenu était trop proche de celui du bromure de butyle.

a) A partir d'halogéno - 3 furannes.

La mise au point de la préparation du bromo - 3 furanne **42** à partir du dibromo - 2, 3 furanne **19** nous a permis d'utiliser celui-ci pour obtenir le dérivé lithié en 3 du furanne.

L'interconversion halogène-métal a été effectuée vers -30° selon la technique décrite par Gronowitz pour l'iodo - 3 furanne **23** (33). Les rendements sont aussi bons et même parfois meilleurs que ceux observés dans le cas du dérivé iodé.

L'iodo - 3 furanne et le bromo - 3 furanne peuvent donc être indifféremment utilisés à la préparation de dérivés carbonylés furanniques en 3.

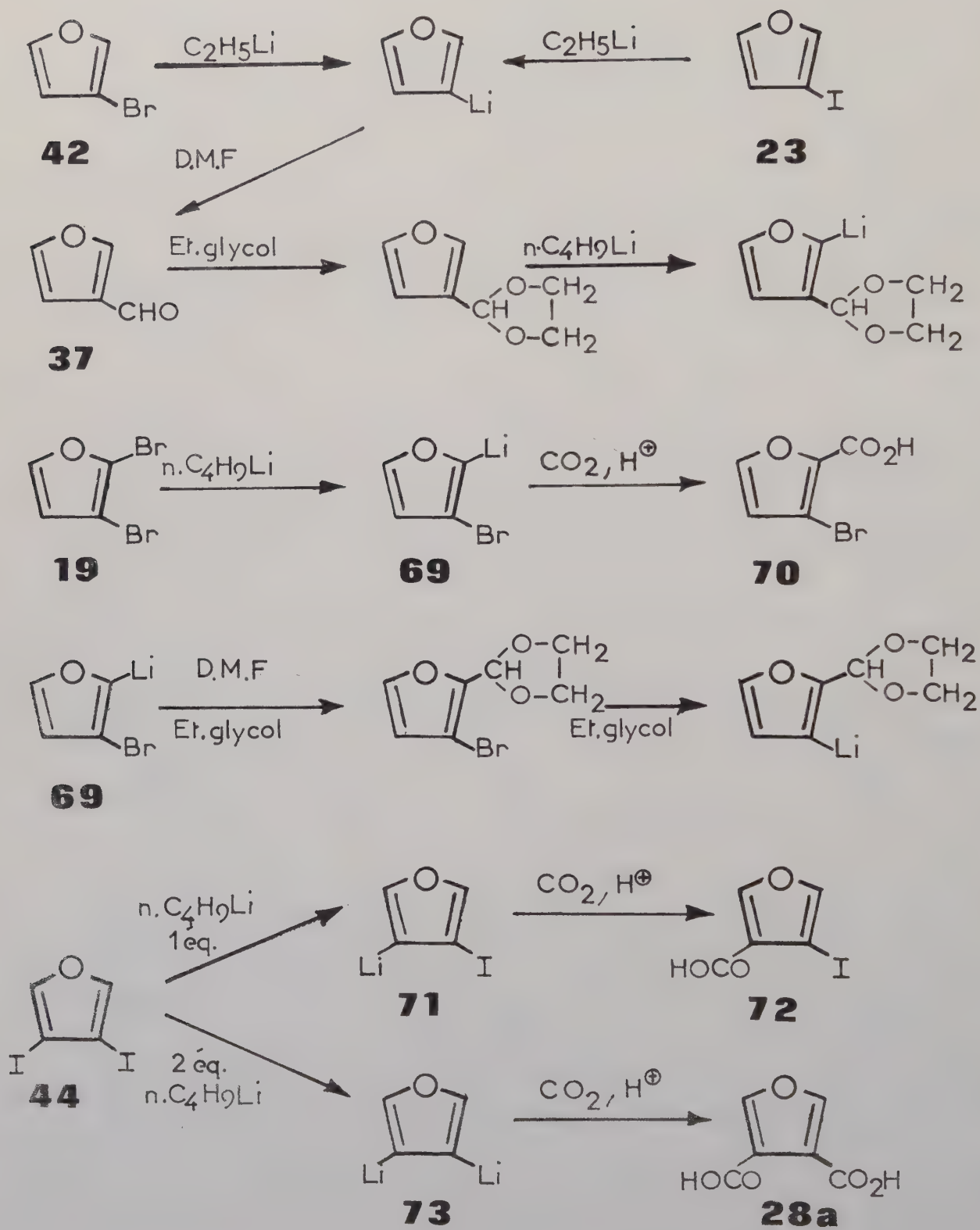
Mais, de plus, ces derniers protégés sous forme de dioxolannes - 1,3 peuvent subir une métallation par réaction à température ambiante avec le *n*-butyllithium. Il faut remarquer que cette métallation prend toujours place sur le sommet α , en ortho du carbonyle déjà introduit sur le cycle.

Cette technique permet donc d'obtenir à partir d'halogéno - 3 furannes des dérivés furanniques ortho disubstitués en 2,3.

b) A partir du dibromo - 2,3 furanne.

Effectué vers -20° , -30° l'échange entre le dibromo - 2,3 furanne et le *n*-butyllithium ne donne que le dérivé monolithié en 2 **69**. Celui-ci conduit après carbonatation au carboxy - 2 bromo - 3 furanne **70**. La position de cette attaque peut être prévue d'après le mécanisme invoqué pour cette interconversion (61). Elle est de plus prouvée chimiquement par hydrolyse du dérivé monolithié qui libère le bromo - 3 furanne. On peut penser que dans ce cas, le premier atome de lithium introduit désactive l'halogène restant. En effet, le brome en 3 est susceptible de subir l'interconversion halogène-métal lorsque la position en 2 est substituée par un groupement carbonyle protégé. (Tableau VIII).

TABLEAU VIII



c) A partir du diiodo - 3,4 furanne .

Le diiodo - 3,4 furanne réagit vers -50° , -60° ce qui confirme la bonne réactivité des dérivés iodés même à basse température (1). Suivant les proportions de *n*-butyllithium utilisées, l'échange peut s'effectuer, soit sur un seul atome d'halogène, soit sur les deux .

En présence d'un équivalent de *n*-butyllithium, on obtient exclusivement l'iodo - 3 furyl lithium - 4 **71** qui conduit à l'iodo - 3 carboxy - 4 furanne **72** avec un rendement d'environ 65 % . Ainsi il apparaît que malgré la symétrie de la molécule, l'attaque ne s'effectue pas simultanément sur les deux iodes.

En présence de deux équivalents de *n*-butyllithium, on obtient le furyl dilithium - 3,4 **73** avec un rendement de l'ordre de 70 % calculé après carbonatation (Tableau VIII).

On peut donc conclure que, dans ce cas, l'interconversion se produit successivement sur les deux halogènes ; d'autre part, le bon rendement de cette dernière réaction montre que, contrairement au dibromo - 2,3 furanne , le premier atome de lithium introduit ne désactive pas l'halogène restant. On peut expliquer cette différence de réactivité par la moins bonne transmission des effets électroniques en - 3,4 qu'en - 2,3 .

Enfin il faut remarquer que, au cours des réactions précédemment décrites sur le dibromo - 2,3 furanne et sur le diiodo - 3,4 furanne, nous n'avons jamais observé de métallation sur les sommets α libres.

2/ Préparation des dérivés di carbonylés .

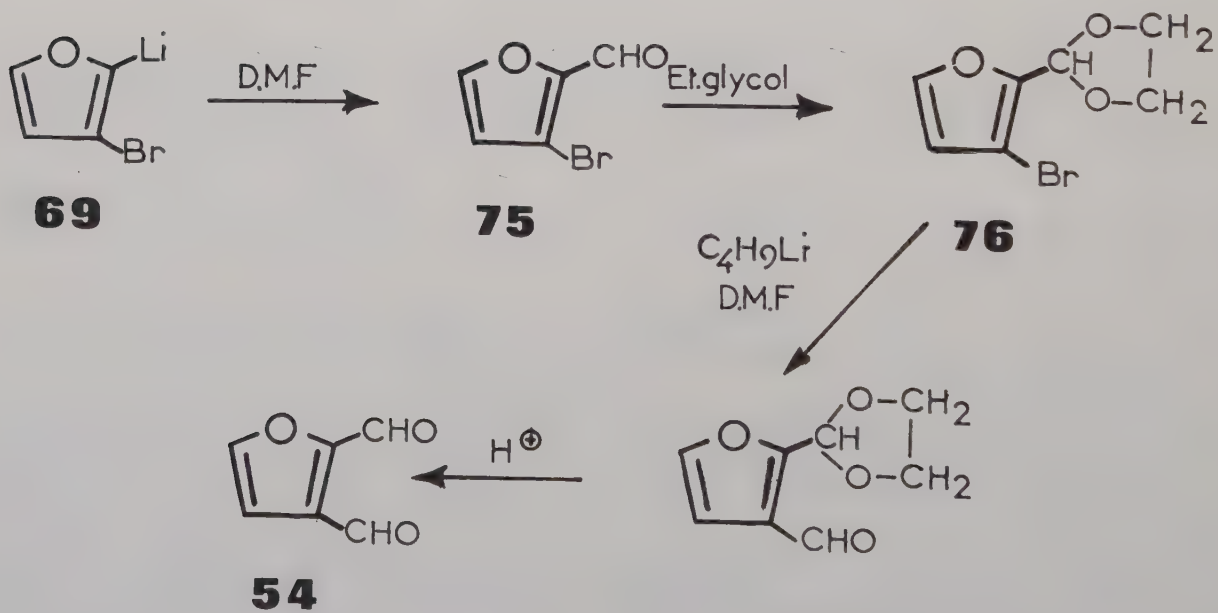
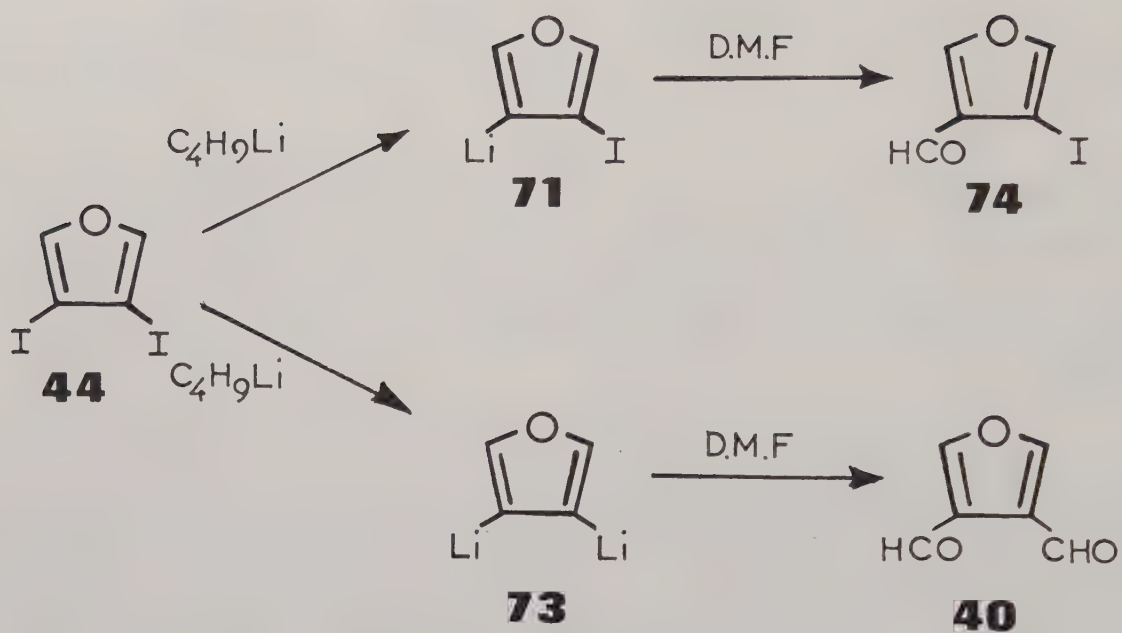
a) Les dialdéhydes . L'introduction d'un groupement aldéhydique s'effectue par action de la *N,N*-diméthylformamide sur le dérivé lithié correspondant. Cette réaction se fait entre -40° et la température de reflux de l'éther éthylique .

α) Dialdéhydes en 3,4 . La formylation à -40° de l'iodo - 3 furyl lithium - 4 **71** et du furyl dilithium - 3,4 **73** conduit respectivement au formyl - 4 iodo-3 furanne **74** et au diformyl - 3,4 furanne **40** .

β) Dialdéhydes en 2,3 . Le dibromo - 2,3 furanne ne subissant pas de double interconversion, les deux groupements aldéhydiques ne peuvent pas être introduits simultanément .

La première formylation en formyl - 2 bromo - 3 furanne **75** s'effectue par action de la *N,N*-diméthylformamide au reflux de l'éther sur le bromo - 3 furyl lithium - 2 **69** .

TABLEAU IX



Pour permettre l'introduction du deuxième carbonyle, on transforme l'aldéhyde bromé **75** en dioxolanne - 1,3 **76** par chauffage dans le benzène avec l'éthylène glycol en présence d'acide paratoluène sulfonique. Le bromo-dioxolanne **76** peut alors subir une deuxième interconversion et donner le diformyl - 2,3 furanne **54** par action de la N,N-diméthylformamide et hydrolyse acide de l'acétal cyclique.

b) Dérivés dicarbonylés asymétriques. Les possibilités d'interconversions successives sur le dibromo - 2,3 furanne et le diiodo - 3,4 furanne, ainsi que la métallation en 2 des furannes substitués en 3 permettent l'introduction de deux groupements carbonylés différents sur le cycle furannique et la synthèse d'aldéhydes cétones, d'aldéhydes acides et de cétones acides.

Le premier groupement introduit est protégé sous forme de dioxolanne - 1,3. L'acétalisation cyclique des groupements aldéhydiques par reflux avec l'éthylène glycol dans le benzène anhydre est aisée, mais celle des cétones est souvent plus difficile : elle a nécessité dans certains cas des reflux prolongés dans le toluène ou même dans le xylène.

α) Dérivés carbonylés asymétriques en 3,4. L'action du n-butyl lithium sur le dioxolanne de l'iodo - 3 formyl - 4 furanne **77** conduit, après interconversion suivie de carbonatation et d'hydrolyse au formyl - 4 carboxy - 3 furanne **66** (Tableau X).

β) Dérivés carbonylés asymétriques en 2,3. Ils sont obtenus soit à partir d'halogéno - 3 furannes, soit à partir du dibromo - 2,3 furanne.

1/ A partir d'halogéno - 3 furannes. Dans ce cas, le premier groupement carbonylé est introduit en position 3 : c'est ainsi que par action de la N,N-diméthylformamide, on obtient le formyl - 3 furanne **37** et par action de la N,N-diméthylacétamide, l'acétyl - 3 furanne **79** (29). Après protection des composés précédents, on obtient successivement les acétals **80** et **83**. Ces derniers, par métallation en α , suivie de l'action de la N,N-diméthylpropionamide ou d'une carbonatation forment respectivement le propionyl - 2 formyl - 3 furanne **81**, le carboxy - 2 formyl - 3 furanne **82**, et le carboxy - 2 acétyl - 3 furanne **84**.

2/ A partir du dibromo - 2,3 furanne. Un premier échange suivi d'une formylation par la N,N-diméthylformamide donne le formyl - 2 bromo - 3 furanne **75**. Celui-ci après transformation en dioxolanne **76** peut subir une deuxième interconversion et conduire :

— au formyl - 2 carboxy - 3 furanne **85** par carbonatation

— aux aldéhydes-cétones suivantes : formyl - 2 acétyl - 3 furanne **86 a**, formyl - 2 propionyl - 3 furanne **86 b**, formyl - 2 α -furoyl - 3 furanne **86 c** et formyl - 2 α -thénoyl - 3 furanne **86 d** par action respectivement de la N,N-diméthylacétamide, de la N,N-diméthylpropionamide, de la N,N-diméthyl α -fura-mide et de la N,N-diméthyl α -thénamide ;

TABLEAU X

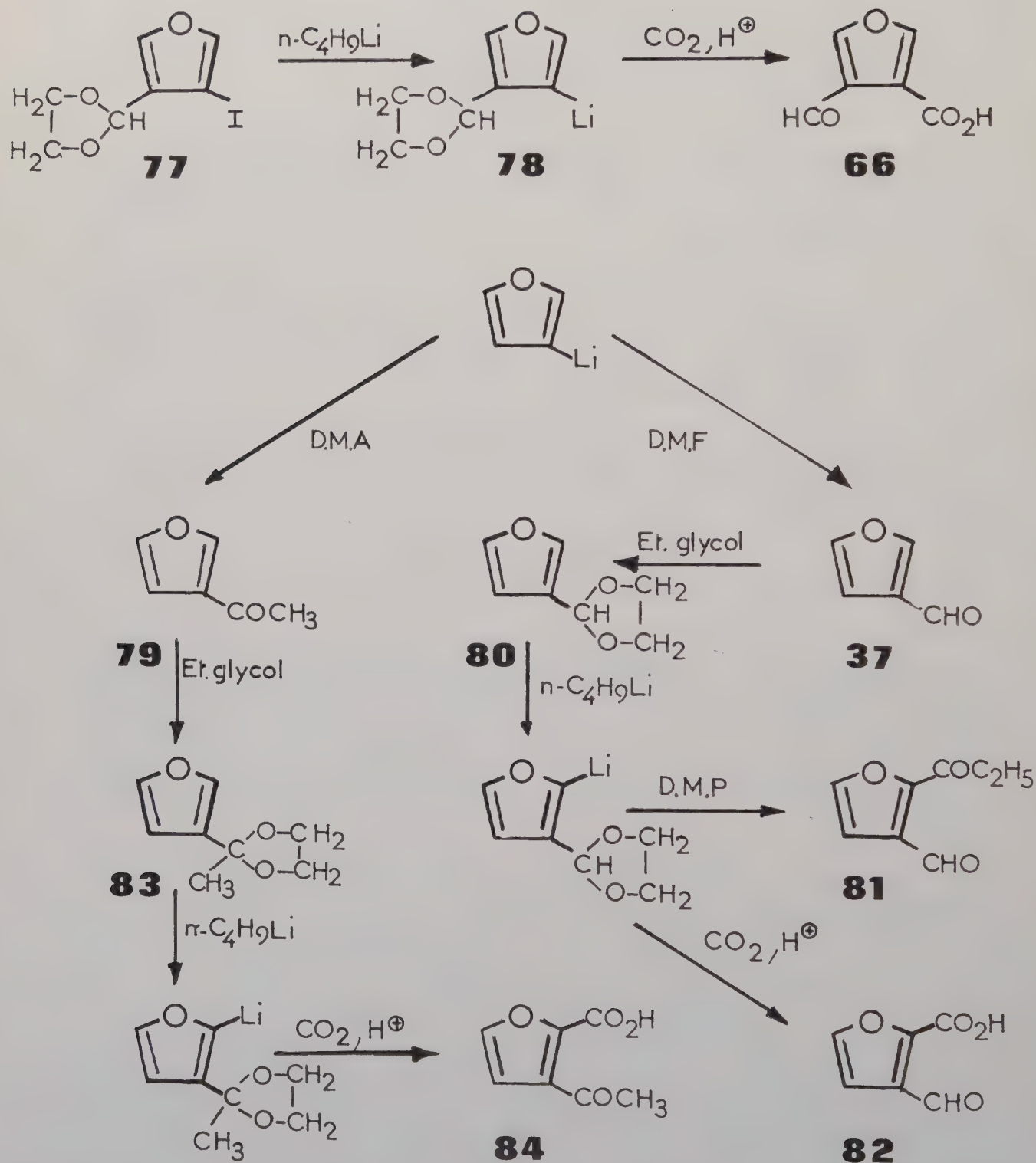
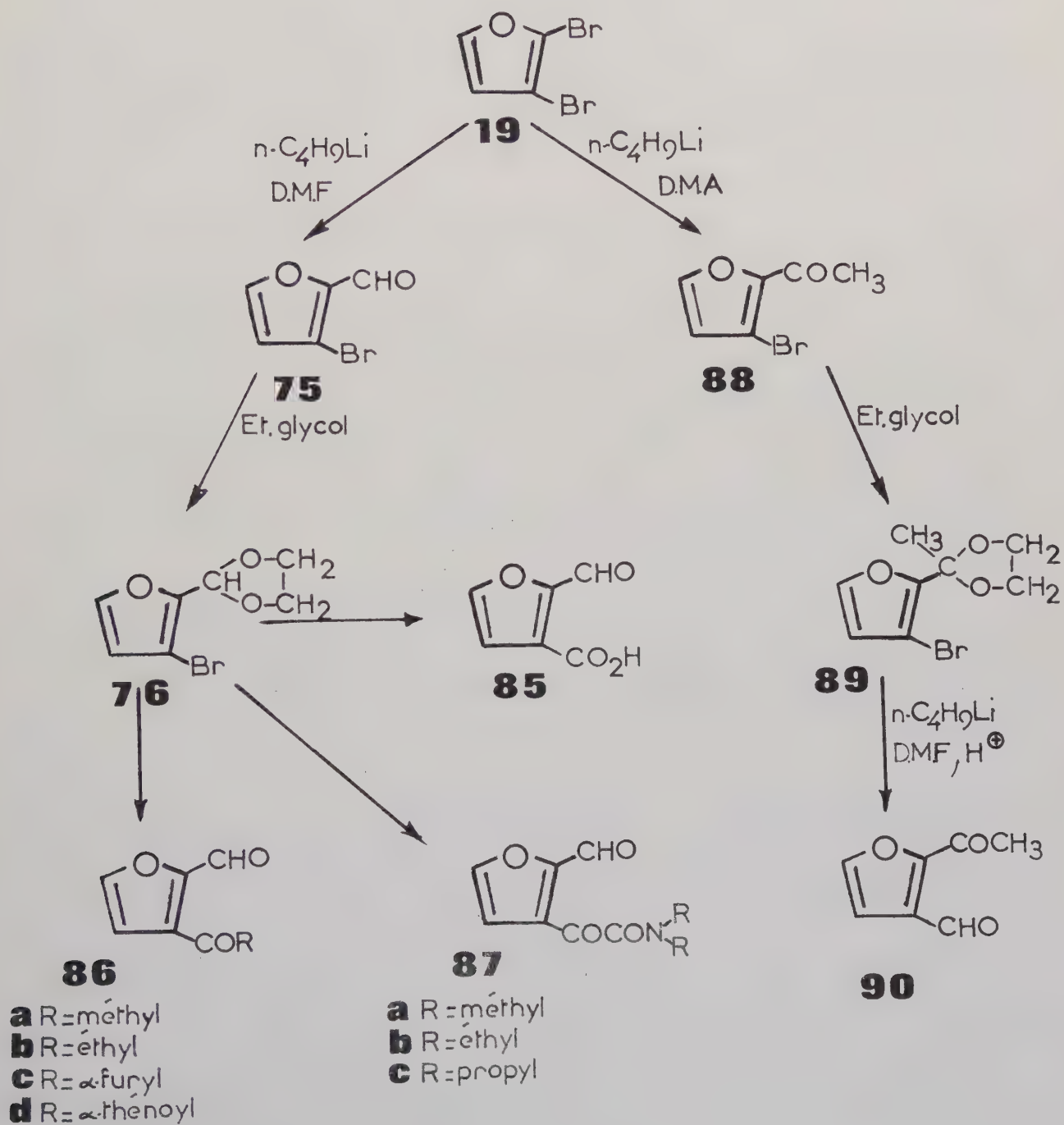


TABLEAU XI



— et, enfin, aux aldéhydes - cétones - amides dérivés de l'acide formyl - 2 furanne glyoxylique - 3, S savoir la N,N-diméthylamide **87 a**, la N,N-diéthylamide **87 b** et la N,N-dipropylamide **87 c**. Ils sont obtenus par action des N,N-diéthyl, N,N-diéthyl et N,N-dipropyloxamates d'éthyle.

D'autre part, on a montré que l'interconversion entre n-butyllithium et le dibromo - 2,3 furanne permettait l'introduction d'un groupement acétylé en 2 par action de la N,N-diméthylacétamide, ce qui forme l'acétyl - 2 bromo - 3 furanne **88**. Après acétisation en dioxolanne - 1,3 **89** un deuxième échange en position 3 suivi d'une formylation conduit alors à l'acétyl - 2 formyl - 3 furanne **90** (tableau XI).

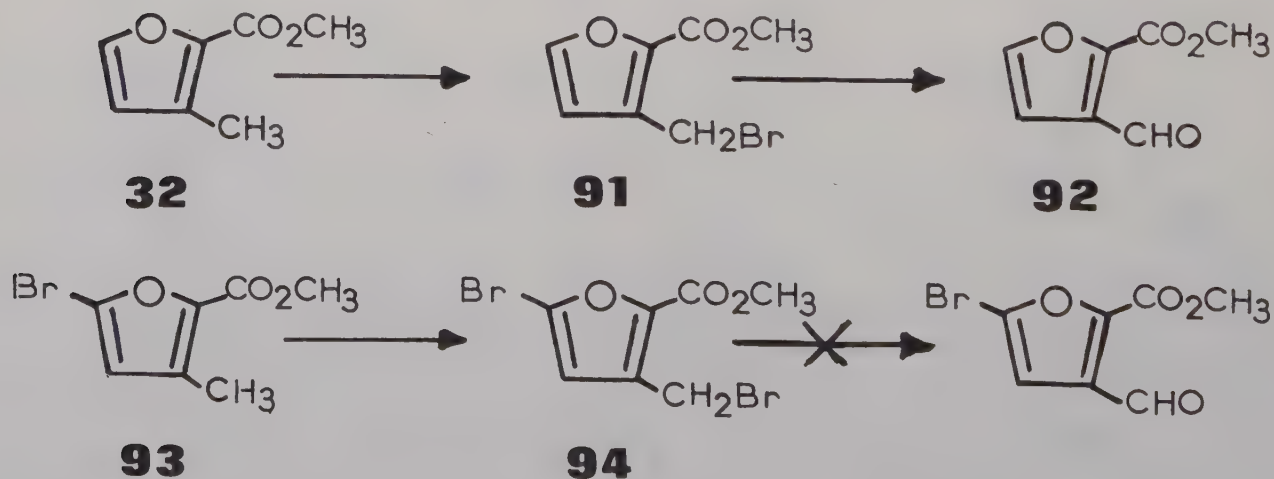
C. Réaction de Sommelet,

Une autre méthode de préparation des aldéhydes consiste à faire agir l'hexaméthylène tétramine, sur un dérivé halogéné du type RCH_2X , selon la réaction de Sommelet.

Ce procédé a été mis en œuvre à partir du méthyl - 3 carbométhoxy - 2 furanne **32** synthétisé par Burness (38). La bromation du dérivé **32** est effectuée par la N-bromosuccinimide dans le benzène au reflux en présence de peroxyde de benzoyle d'après la technique proposée par Campaigne pour la bromation du méthyl - 3 thiophène (62). Mais dans ces conditions, comme en série thiophénique, on observe couramment une halogénéation sur le cycle et non sur la chaîne latérale. C'est ainsi qu'à côté du bromo méthyl - 3 carbométhoxy - 2 furanne **91** se forme le bromo - 5 méthyl - 3 carbométhoxy - 2 furanne **93**. Ce dernier peut d'ailleurs, par une nouvelle réaction avec la N-bromosuccinimide, donner le bromo - 5 bromométhyl - 3 furanne **94**.

La réaction de Sommelet a été effectuée sur les dérivés **91** et **94**. Seul la carbométhoxy - 2 bromométhyl - 3 furanne **91** a donné avec l'hexaméthylène tétramine le complexe attendu, qui après hydrolyse libère le formyl - 3 carbométhoxy - 2 furanne **92**. Les essais tentés sur le dérivé **93** ne nous ont pas permis de préparer le bromo - 5 formyl - 3 carbométhoxy - 2 furanne.

TABLEAU XII



En conclusion de cette première partie , nous pouvons remarquer que parmi les méthodes précédemment décrites pour la préparation des dérivés dicarboxylés furanniques, on peut distinguer celles qui ont permis la formation de composés à groupements fonctionnels bien définis de celle qui sont des méthodes très générales d'obtention de dérivés disubstitués.

Dans la première catégorie on peut placer les réactions de réduction de nitriles en aldéhydes , ainsi que la réaction de Sommelet ; dans la seconde , les réactions effectuées sur les furyl-lithiums . Utilisées dans ce travail uniquement à la création de liaison carbone-carbone sur le cycle furannique , ces dernières réactions sont généralisables à l'introduction de substituants quelconques .

III - ETUDE DES SPECTRES DE RMN

Jusqu'à maintenant peu d'études en RMN ont été consacrées au furanne et à ses dérivés . Les premiers travaux effectués par Abraham , Bernstein , Corey et Pople (67) (68) (69) (70) , entre 1957 et 1961 , ont permis de connaître les déplacements chimiques des protons du cycle et leurs constantes de couplage . Ces mesures étaient effectuées sur le furanne lui-même ainsi que sur les dérivés monosubstitués en 2 et quelques rares dérivés substitués en 3 ou disubstitués en 2 , 3 ou 3, 4 .

La première étude systématique de la variation du déplacement chimique des protons furanniques en fonction de la nature du substituant a été effectuée par Gronowitz (71) sur une vingtaine de dérivés monosubstitués en 2 et en 3 . Cette étude a permis de proposer à partir des formes mésomères une image des effets des substituants sur la densité électronique, au niveau des différents sommets de l'hétérocycle .

Plus récemment, Morizur et Pascal (72) (73) ont complété cette étude systématique sur des furannes substitués en 2 et des méthyl-2 furannes substitués en 5 . Il ont, de plus , pu vérifier l'additivité des effets des substituants en 2 et en 5 sur les déplacements chimiques des protons en 3 et 4 .

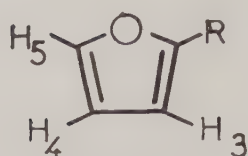
A notre connaissance , aucune étude générale sur les dérivés disubstitués en 2,3, en 2,4 ou en 3,4 n'a été effectuée jusqu'à aujourd'hui, ce fait est dû aux difficultés présentées par leur synthèse .

Les méthodes que nous avons mises au point nous ont permis d'effectuer une étude préliminaire en RMN de dérivés disubstitués furanniques .

Les spectres ont été effectués dans le chloroforme et dans le diméthylsulfoxyde deutériés , à cause de l'insolubilité de la majorité des composés à étudier dans le tétrachlorure de carbone ou de cyclohexane, solvants utilisés par les auteurs précédemment cités .

Afin de vérifier la règle d'additivité des effets des substituants sur les différents protons du cycle, nous avons été amenés à mesurer en référence, les déplacements chimiques provoqués par quelques substituants en 2 ou 3 . Les résultats sont portés dans les 2 tableaux

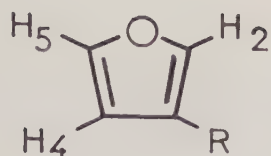
TABLEAU XIII



Solvant	R	δ_{H_3}	$\Delta \delta$	δ_{H_4}	$\Delta \delta$	δ_{H_5}	$\Delta \delta$
CDCl ₃	CHO	7,33	+0,91	6,67	+0,25	7,58	+0,29
CDCl ₃	CO ₂ CH ₃	7,20	+0,78	6,53	+0,11	7,60	+0,11
CDCl ₃	CN	7,11	+0,69	6,54	+0,12	7,59	+0,10
CDCl ₃	H	6,42		6,42		7,49	
CDCl ₃	CH ₃	6,01	-0,41	6,31	-0,11	7,33	-0,16
DMSO	CHO	7,61	+1,13	6,85	+0,37	8,17	+0,49
DMSO	CN	7,60	+1,12	6,78	+0,30	8,07	+0,39
DMSO	CO ₂ CH ₃	7,32	+0,84	6,70	+0,22	7,97	+0,29
DMSO	COOH	7,20	+0,72	6,65	+0,17	7,88	+0,20
DMSO	CONH ₂	7,12	+0,64	6,60	+0,12	7,80	+0,12
DMSO	H	6,48		6,48		7,68	
DMSO	CH ₃	6,11	-0,37	6,38	-0,10	7,53	-0,15

Déplacements chimiques des protons de composés furanniques substitués en 2.

TABLEAU XIV



Solvant	R	δ_{H_2}	$\Delta \delta$	δ_{H_4}	$\Delta \delta$	δ_{H_5}	$\Delta \delta$
CDCl ₃	COCl	8,24	+0,75	6,82	+0,40	7,53	+0,04
	CHO	8,17	+0,68	6,85	+0,43	7,55	+0,06
	CO ₂ CH ₃	8,08	+0,59	6,80	+0,38	7,49	0
	COCH ₃	8,05	+0,56	6,78	+0,36	7,46	-0,03
	CN	8,02	+0,53	6,68	+0,26	7,57	+0,06
	H	7,49		6,42		7,49	
	I	7,40	-0,09	6,42	0	7,33	+0,16
	Br	7,39	-0,10	6,41	-0,01	7,33	+0,16
DMSO	CN	8,71	+1,03	7,04	+0,56	8,02	+0,34
	CHO	8,70	+1,02	6,90	+0,42	7,94	+0,26
	COCH ₃	8,51	+0,83	6,74	+0,26	7,74	+0,06
	CO ₂ CH ₃	8,45	+0,77	6,86	+0,38	7,88	+0,20
	COCl	8,28	+0,60	6,74	+0,26	7,77	+0,09
	COOH	8,25	+0,57	6,74	+0,26	7,73	+0,05
	CONH ₂	8,21	+0,53	6,84	+0,36	7,67	-0,01
	Br	7,83	+0,15	6,64	+0,16	7,70	+0,02
	I	7,82	+0,14	6,67	+0,19	7,78	+0,10
	H	7,68		6,48		7,68	

Déplacements chimiques des protons de composés furanniques substitués en 3

13 et 14 . Ils permettent d'effectuer un classement des effets de démasquage qui varie avec le solvant .

Les composés furanniques disubstitués forment en général des systèmes AB ou ABX analysables au premier ordre . Les dérivés substitués en 3 et 4 par des groupements identiques et parfois même différents, fournissent des spectres A_2 ou A_2X .

A - Etude des déplacements chimiques .

1/ *Déplacements chimiques des protons du cycle.* Les valeurs des déplacements chimiques mesurés pour les dérivés disubstitués furanniques dans le chloroforme deutérié $CDCl_3$ ou de diméthylsulfoxyde $DMSO-d_6$ ou parfois dans les deux solvants sont regroupées dans les tableaux 15 - 16 - 17 - 18 et 19 .

L'examen du tableau 15 où se trouvent des composés contenant en positions 3 et 4 des substituants identiques nous permet de retrouver le classement effectué pour les dérivés monosubstitués en 3 , et en particulier de remarquer que, si dans le $CDCl_3$ les effets de démasquage sont dans l'ordre croissant suivant :



par contre, dans le $DMSO-d_6$ ils varient dans l'ordre suivant :

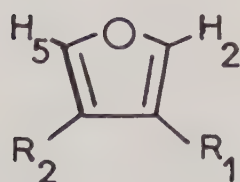


On peut noter, pour le diiodo-3,4 furanne dans le $CDCl_3$, que la présence d'atomes d'iode sur le cycle provoque un léger blindage des protons 2 et 5 alors que dans le $DMSO$ on observe plutôt un déblindage . Le même effet a été observé avec l'iodo-3 furanne . Il semblerait que dans le premier solvant l'effet + M de l'atome d'halogène prédomine et que, par contre, dans le second, ce soit l'effet -I . D'autre part, on peut remarquer pour ce même composé diiodé, en comparant les valeurs mesurées et calculées des déplacements chimiques des protons H_2 et H_5 , que la concordance est parfaite dans le $DMSO$, mais nettement moins bonne dans le chloroforme où l'écart est de 0,25 ppm. On peut d'ailleurs noter que la position des protons H_2 et H_5 est alors la même que celle du proton H_2 dans l'iodo-3 furanne . Il semblerait donc que les effets des atomes d'halogène ne se transmettent qu'au niveau du proton le plus proche .

Pour les autres composés disubstitués en 3,4 de façon identique ou non (tableaux 15 et 16) les règles d'additivité sont en général bien respectées. Elle nous ont d'ailleurs permis pour certains composés, où aucun autre moyen ne nous autorisait à le faire, d'attribuer les signaux observés ; c'est en particulier le cas des dérivés 72 , 45, 64 et 65 .

Les seuls écarts importants sont observés pour les corps contenant un ou deux groupements formylés quand ils sont en solution dans le $DMSO$. Pour les composés

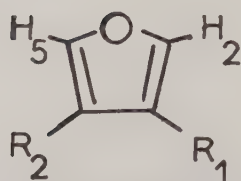
TABLEAU XV



Solvant	N ^{os}	R ₁	R ₂	SH ₂		SH ₅		Autres protons
				δ _{mes}	δ _{cal}	δ _{mes}	δ _{cal}	
CDCl ₃	35 a	COCH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₃	7,96	8,08	7,96	8,08	CH ₃ =3,88
	39	CN	CN	8,07	8,10	8,07	8,10	
	40	CHO	CHO	8,14	8,23	8,14	8,23	CHO=10,25
	44	I	I	7,41	7,24	7,41	7,24	
DMSO	35 a	COCH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₃	8,39	8,65	8,39	8,65	CH ₃ =3,81
	28 a	COOH	COOH	8,38	8,30	8,38	8,30	
	38	CONH ₂	CONH ₂	8,31	8,20	8,31	8,20	
	39	CN	CN	8,82	9,05	8,82	9,05	
	40	CHO	CHO	8,61	8,96	8,61	8,96	CHO=10,11
	44	I	I	7,92	7,92	7,92	7,92	

Déplacements chimiques des protons H₂ et H₅ de composés disubstitués du furanne

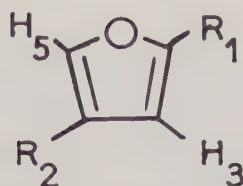
TABLEAU XVI



Solvant	N_{-}^{os}	R_1	R_2	δH_2		δH_5		Autres protons
				δ_{mes}	δ_{cal}	δ_{mes}	δ_{cal}	
$CDCl_3$	74	I	CHO	7,53	7,46	8,02	8,01	CHO = 9,90
	72	I	COOH	7,52	7,40	8,13	7,92	
	66	CHO	COOH	8,27	8,17	8,27	8,14	CHO = 9,99
	64	COCl	CN	8,27	8,32	8,06	8,06	COOH = 10,97
	45	CHO	CN	8,25	8,25	8,13	8,08	
DMSO	74	I	CHO	7,95	8,08	8,55	8,80	CHO = 9,85
	72	I	COOH	7,92	7,87	8,32	8,35	
	66	CHO	COOH	8,50	8,75	8,45	8,51	CHO = 10,26
	64	COCl	CN	8,53	8,62	8,72	8,80	
	65	COOH	CN	8,55	8,59	8,76	8,76	
	62	COOH	CO_2CH_3	8,37	8,45	8,37	8,50	$CH_3 = 3,81$
	63	COOH	$CONH_2$	8,40	8,24	8,40	8,26	

Déplacements chimiques des protons H_2 et H_5 de composés disubstitués du furanne

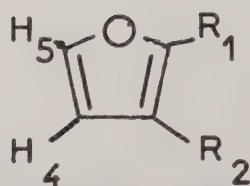
TABLEAU XVII



Solvant	N ^{os}	R ₁	R ₂	H ₃		H ₅		Autres protons
				δ _{mes}	δ _{cal}	δ _{mes}	δ _{cal}	
CDCl ₃	46	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	7,44	7,58	8,09	8,19	CH ₃ =3,86 et 3,90
	52	CN	CN	7,34	7,37	8,12	8,12	
	55	CHO	CHO	7,58	7,76	8,32	8,46	CHO ₂ =9,78 CHO ₄ =10,05
DMSO	33	COOH	COOH	7,39	7,38	8,43	8,37	
	46	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	7,47	7,70	8,64	8,74	CH ₃ =3,81 et 3,85
	49	CONH ₂	CONH ₂	7,38	7,48	8,24	8,33	
	52	CN	CN	8,13	8,16	9,00	9,10	
	55	CHO	CHO	7,85	8,03	8,94	9,19	CHO ₂ =9,76 CHO ₄ =10,04

Déplacements chimiques des protons H₃ et H₅ de composés disubstitués du furanne

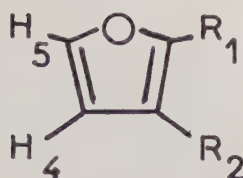
TABLEAU XVIII



Nos	R_1	R_2	δH_4		δH_5		Autres protons
			δ_{mes}	δ_{cal}	δ_{mes}	δ_{cal}	
19	Br	Br	6,45		7,40		
75	CHO	Br	6,65	6,78	7,62	7,82	CHO: 9,76
70	COOH	Br	6,68	6,52	7,58	7,44	COOH: 11,66
88	COCH ₃	Br	6,64	6,51	7,49	7,39	CH ₃ : 2,53
54	CHO	CHO	7,00	7,10	7,69	7,84	CHO ₂ : 10,05 - CHO ₃ : 10,45
86 a	CHO	COCH ₃	6,87	7,03	7,68	7,75	CHO: 10,09 - CH ₃ : 2,59
86 b	CHO	COC ₂ H ₅	6,86		7,68		CHO: 10,13 - CH ₃ : 1,21 - CH ₂ : 2,94
90	COCH ₃	CHO	6,92	6,95	7,49	7,61	CHO: 10,49 - CH ₃ : 2,90
81	COC ₂ H ₅	CHO	6,93		7,49		CHO: 10,54 - CH ₃ : 1,23 - CH ₂ : 3,00
92	COCH ₃	CHO	6,98	6,96	7,63	7,66	CHO: 10,63 - CH ₃ : 4,03
84	COOH	COCH ₃	6,97	6,89	7,74	7,57	CH ₃ : 2,71
30 d	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	6,80	6,91	7,54	7,60	CH ₃ : 3,91 et 3,95
60	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CN	6,79		7,66		CH ₃ : 1,45 - CH ₂ : 4,48
51	CN	CN	6,84	6,80	7,72	7,67	
91	COCH ₂ CH ₃	CH ₂ Br	6,62		7,51		CH ₃ : 3,94 - CH ₂ : 4,72

Déplacements chimiques des protons H_4 et H_5 de composés disubstitués du furanne en solution dans le $CDCl_3$

TABLEAU XIX



Nos	R_1	R_2	δH_4		δH_5		δ Autres protons
			δ_{mes}	δ_{cal}	δ_{mes}	δ_{cal}	
19	Br	Br	6,82		7,92		
70	COOH	Br	6,88	6,81	7,97	7,90	
88	COCH ₃	Br	7,01		8,08		CH ₃ = 2,51
54	CHO	CHO	7,12	7,27	8,20	8,43	CHO ₂ = 10,18 - CHO ₃ = 10,49
85	CHO	COOH	7,01	7,11	8,14	8,22	CHO = 10,18
86 a	CHO	COCH ₃	7,20	7,11	8,16	8,23	CHO = 10,01 - CH ₃ = 2,61
86 d	CHO	COthienyl	7,27		8,27		CHO = 9,81
90	COCH ₃	CHO	7,06		8,08		CHO = 10,49 - CH ₃ = 2,61
92	CO ₂ CH ₃	CHO	7,05	7,12	8,14	8,23	CHO = 10,51 - CH ₃ = 4,00
31 a	COOH	COOH	7,00	6,96	8,06	8,02	
48	CONH ₂	CONH ₂	7,03	6,96	7,88	7,79	
30 d	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	6,94	7,08	8,02	8,17	CH ₃ = 3,85 et 3,88
60	CO ₂ C ₂ H ₅	CN	7,21	7,26	8,18	8,31	CH ₃ = 1,34 - CH ₂ = 4,41
61 a	COOH	CONH ₂	7,28	7,01	8,07	7,87	
61 b	COOH	CN	7,17	7,21	8,13	8,22	
224	CONH ₂	CN	7,13	7,16	8,05	8,14	
84	COOH	COCH ₃	6,90	6,91	8,03	7,94	CH ₃ = 2,60

Déplacements chimiques des protons H_4 et H_5 de composés disubstitués du furanne en solution dans le DMSO

66 et 74 qui ne comportent qu'un seul aldéhyde, l'écart n'affecte que le proton situé en α du CHO. Ce phénomène que l'on retrouvera pratiquement pour tous les dérivés disubstitués furanniques formylés peut être dû à une modification de conformation de l'aldéhyde dans ce solvant.

On peut enfin remarquer pour le spectre du formyl-3 carboxy-4 furanne 66 dans le chloroforme, et pour les spectres du carboxy-3 carbométhoxy-4 furanne 62 et du carboxy-3 carboxamido-4 furanne 63, la fusion des signaux correspondants aux protons 2 et 5 malgré la différence des effets théoriquement induits par les deux substituants; les spectres forment alors un système A_2 ou A_2X .

Dans les tableaux 17, 18 et 19 on trouve les valeurs des déplacements chimiques correspondants aux dérivés disubstitués en 2,3 et 2,4. La transmission des effets des substituants est en général bonne et la différence entre les δ calculés et mesurés est faible.

2/ *Déplacement chimique des protons aldéhydiques*. Les signaux des protons aldéhydiques des formyl furannes se trouvent déplacés vers les champs faibles lorsqu'ils sont en présence de groupements carbonylés en ortho (dérivés 54, 66, 86 et 90) alors qu'ils occupent des positions normales en l'absence de ces groupements (dérivés 55 et 75).

Ce déplacement peut être expliqué à la fois par l'effet $-M$ et par l'effet d'anisotropie du groupement carbonylé adjacent.

3/ *Effet de solvants*. Pour les composés étudiés dans les deux solvants, l'examen des différences de déplacement chimique entre $CDCl_3$ et $DMSO-d_6$ fait ressortir un démasquage des protons du cycle par ce dernier. Ce démasquage est plus important pour les protons en α de l'hétéroatome et il est de l'ordre de 0,5 ppm. Sur les protons en β il est variable, mais inférieur à 0,35 ppm sauf pour les composés contenant un groupement nitrile; nous avons d'ailleurs déjà signalé l'importance de l'effet induit par ce substituant dans le DMSO (tableau 20).

Par contre, en ce qui concerne les protons des chaînes latérales, le changement de solvant ne provoque pratiquement pas de déplacement des signaux.

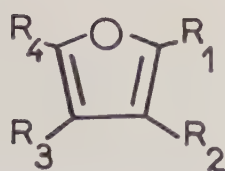
B - Etude des constantes de couplage.

1/ *Constantes de couplage entre protons du cycle*. Les constantes de couplage caractéristique du cycle furannique sont bien connues.

Leurs valeurs moyennes sont : $J_{H_2H_5} = 1,40 \text{ à } 1,65 \text{ Hz}$

$J_{H_3H_4} = 3,05 \text{ à } 3,55 \text{ Hz}$

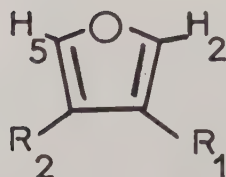
TABLEAU XX



R_1	R_2	R_3	R_4	$\Delta \delta H_2$	$\Delta \delta H_3$	$\Delta \delta H_4$	$\Delta \delta H_5$
H	COCH_2CH_3	COCH_2CH_3	H	0,45			0,45
H	CN	CN	H	0,75			0,75
H	CHO	CHO	H	0,47			0,47
H	I	I	H	0,51			0,51
COCH_2CH_3	H	COCH_2CH_3	H		0		0,48
CN	H	CN	H		0,71		0,78
CHO	H	CHO	H		0,33		0,68
Br	Br	H	H			0,37	0,52
COOH	Br	H	H			0,20	0,39
COCH_3	Br	H	H			0,37	0,59
CHO	CHO	H	H			0,12	0,49
CHO	COCH_3	H	H			0,33	0,48
CHO	COC_2H_5	H	H			0,36	0,49
COCH_3	CHO	H	H			0,13	0,59
COC_2H_5	CHO	H	H			0,08	0,54
COCH_2CH_3	CHO	H	H			0,10	0,51
COCH_2CH_3	COCH_2CH_3	H	H			0,14	0,48
COC_2H_5	CN	H	H			0,42	0,52
COOH	COCH_3	H	H			0,07	0,20

Variation du déplacement chimique des protons furaniques
en fonction du solvant $\Delta \delta = \delta H(\text{DMSO}) - \delta H(\text{CDCl}_3)$

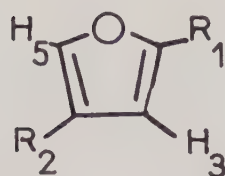
TABLEAU XXI



Solvant	N ^{os} ₋	R ₁	R ₂	J _{H₂-H₅}
CDCl ₃	74	I	CHO	1,6 H _z
DMSO	74	I	CHO	1,6 H _z
DMSO	66	CHO	COOH	1,6 H _z
CDCl ₃	72	I	COOH	1,8 H _z
DMSO	72	I	COOH	1,7 H _z
DMSO	64	COCl	CN	1,6 H _z
CDCl ₃	64	COCl	CN	1,5 H _z
DMSO	65	COOH	CN	1,6 H _z

Variation de la constante de couplage J_{H₂-H₅}
dans des composés disubstitués du furanne

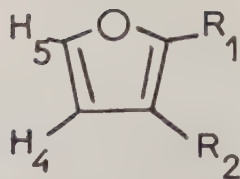
TABLEAU XXII



Solvant	N ^{os}	R ₁	R ₂	J _{H₃H₅}
DMSO	33	COOH	COOH	0,8 H _z
DMSO	49	CONH ₂	CONH ₂	0,8 H _z
DMSO	52	CN	CN	0,7 H _z
CDCl ₃	52	CN	CN	0,7 H _z
CDCl ₃	46	COCH ₂ ₃	COCH ₂ ₃	0,7 H _z
DMSO	46	COCH ₂ ₃	COCH ₂ ₃	0,8 H _z
CDCl ₃	55	CHO	CHO	0,8 H _z
DMSO	55	CHO	CHO	0,8 H _z

Variation de la constante de couplage J_{H₃H₅}
dans des composés disubstitués du furanne

TABLEAU XXIII



N° ^{os}	R ₁	R ₂	J _{H₄H₅}	
			dans CDCl ₃	dans DMSO
19	Br	Br	2,20 Hz	2,20 Hz
75	CHO	Br	1,85	
70	COOH	Br	1,90	1,90
88	COCH ₃	Br	1,90	1,90
54	CHO	CHO	1,85	1,90
86 a	CHO	COCH ₃	1,90	1,90
61 a	COOH	CONH ₂		2,00
61 b	COOH	CN		2,00
81	COCH ₂ CH ₃	CHO	1,90	1,95
92	CO ₂ CH ₃	CHO	1,90	2,00
84	COOH	COCH ₃	2,00	2,00
30 d	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	1,80	1,90
60	COCH ₂ CH ₂ CH ₃	CN	2,00	1,95
51	CN	CN	1,80	
91	CO ₂ CH ₃	CH ₂ Br	1,90	
85	CHO	COOH		1,90
224	CONH ₂	CN		2,00
86 d	CHO	COthienyl	1,90	1,90

Variation de la constante de couplage J_{H₄H₅}
dans des composés disubstitués du furanne

$$J_{H_2 H_3} = 1,70 \text{ à } 2,15 \text{ Hz}$$

$$J_{H_2 H_4} = 0,70 \text{ à } 1,15 \text{ Hz}.$$

L'étude des spectres de RMN des différents composés disubstitués furanniques nous a permis de retrouver ces différents résultats .

Nous avons relevé dans les tableaux 21 , 22 et 23 les valeurs des constantes de couplage $J_{H_2 H_5}$; $J_{H_3 H_5}$; $J_{H_4 H_5}$ correspondants respectivement aux composés disubstitués en 3,4 ; 2,4 et 2,3 .

Alors que l'on observe (68) (71) une modification importante de la constante de couplage $J_{H_3 H_4}$ pour les dérivés substitués en 2 , en fonction de la nature du substituant, nous pouvons noter que les trois autres constantes ne semblent pas influencées par le caractère électrodonneur ou électroattracteur des substituants introduits, ni par le changement de solvant .

La constante $J_{H_2 H_5}$ varie entre 1,50 et 1,60 Hz , la constante $J_{H_3 H_5}$ entre 0,7 et 0,8 Hz et la constante $J_{H_4 H_5}$ entre 1,80 et 2,00 Hz .

Les seuls écarts notés par rapport à ces valeurs moyennes sont celles du dibromo-2,3 furanne ($J_{H_4 H_5} = 2,2 \text{ Hz}$) et de l'iodo-3 carboxy-4 furanne ($J_{H_2 H_5} = 1,8 \text{ Hz}$).

Cette modification peut s'expliquer par le volume important des atomes d'halogène qui provoque une déformation du cycle tendant à raccourcir la distance entre les protons couplés .

2/ *Couplage entre protons du cycle et protons des chaînes latérales.* a) Couplage de l'aldéhyde en 2 avec les protons du cycle .

L'existence dans le formyl-2 furanne d'un couplage entre le proton aldéhydique et le proton H_5 du cycle a été mis en évidence par plusieurs auteurs (74) (67) (75) ; un couplage du même type est d'ailleurs observé dans le formyl-2 thiophène et le formyl-2 pyrrole. D'autre part, cette constante de couplage, dont la valeur est de 0,8 Hz dans le furfural pur présente une valeur plus faible (0,45 Hz) en solution diluée , alors qu'apparaît en même temps un couplage entre le proton aldéhydique et le proton H_4 (71) .

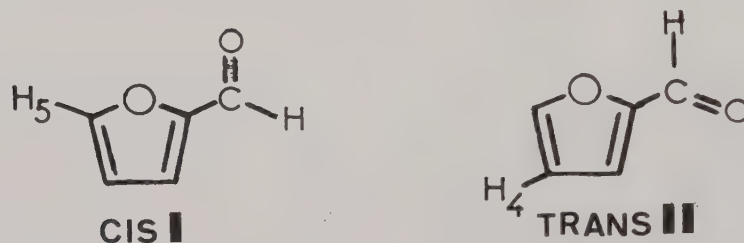
Les couplages à longue distance entre protons séparés par 5 liaisons dans des systèmes aromatiques bicycliques tels que l'indole, le benzofuranne ou le benzothiophène ont fait l'objet d'une étude d'Elvige et Foster (76) (77) qui ont montré que l'existence d'un tel couplage exigeait certaines conditions, à savoir :

1/ une bonne délocalisation électronique impliquant une conjugaison entre les protons considérés ;

2/ une disposition trans-trans coplanaire des protons couplés .

L'étude de Karabatsos et Vane (78) de ce couplage dans des aldéhydes aromatiques présentant des conformations préférentielles planes par effet de conjugaison a permis de conclure à la stéréospécificité de ce couplage .

Dans une étude du furfural en RMN à basse température, Dahlquist et Forsen (79) ont mis en évidence, à température ordinaire, l'existence d'un équilibre entre deux conformères plans : cis I et trans II



A basse température, le ralentissement de l'échange entre les deux conformations permet d'observer une décoalescence des signaux correspondants à chacune d'elles . L'attribution des signaux est effectuée par les auteurs en se basant sur l'effet d'anisotropie du carbonyle selon Jackmann (80) au niveau du proton H_3 , ce qui les conduit à admettre pour les deux conformères des couplages entre protons séparés par 5 liaisons en contradiction avec la règle de Karabatsos, c'est-à-dire un couplage $J_{CHO, H_4} = 0,85 \text{ Hz}$ avec

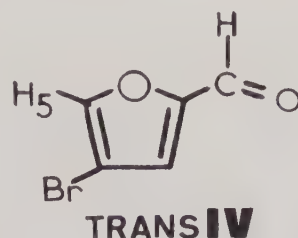
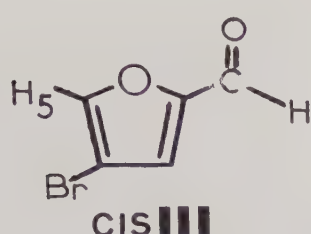
$J_{CHO, H_5} = 0$ pour le composé cis I et un couplage $J_{CHO, H_5} = 1,1 \text{ Hz}$ avec

$J_{CHO, H_4} = 0$ pour le composé trans II . La comparaison entre la valeur des constantes de couplage à température ordinaire et à basse température leur permet d'autre part de donner le pourcentage des deux conformères à la température ordinaire : 35 % de forme cis I et 65 % de forme trans II .

Cette attribution de Dahlquist et Forsen, contraire à la règle de Karabatsos, a été extrêmement controversée .

Elle a conduit très récemment Roques (81) et Riche (82) par une étude conjointe, en RMN à basse température et par rayons X, du formyl-2 bromo-4 furanne à mettre en défaut

cette attribution antistéréospécifique . En effet, le formyl-2 bromo-4 furanne est un corps cristallisé dont la structure déterminée par rayons X est la forme cis III . Celle-ci représente donc sa conformation la plus stable (83) .



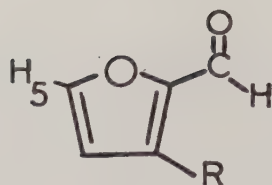
A basse température, l'échange entre les deux formes se ralentit et le pourcentage du conformère le plus stable augmente . L'examen de la structure fine du spectre de RMN à la température de décoalescence des signaux a montré que le couplage CHO-H₅ apparaissait sur les pics de résonance du composé cis III , et respectait donc la règle de la stéréospécificité . De plus , cette constante n'a jamais été trouvée supérieure à 1,00 Hz .

Nous pouvons donc , grâce à ces données récentes, interpréter les spectres de RMN des différents dérivés disubstitués furanniques contenant un groupement aldéhydique en 2 . Pour ces composés la présence de la constante de couplage $J_{\text{CHO}, \text{H}_5}$ n'était pas explicable si l'on admettait les conclusions de Dahlquist et Forsen , car pour la plupart d'entre eux la présence d'un substituant en 3 imposait une prédominance de la conformation cis de l'aldéhyde .

En effet, pour les composés examinés qui sont rapportés dans le tableau 24 , on voit que le substituant en 3 est :

- soit un atome de brome dont le volume et le caractère électronégatif sont tels que la disposition cis V est la plus probable ;
- soit des groupements carbonyles qui sont conjugués avec le cycle et qui prennent alors des conformations privilégiées planes . Pour que l'ensemble puisse prendre une configuration coplanaire , malgré l'encombrement stérique des substituants il faut ici aussi admettre la disposition cis V .

TABLEAU XXIV

CIS **V**

Solvant	N ^{os}	R	J _{CHO,H₅}	% de forme cis
CDCl ₃	75	Br	0,90H _z	90 %
DMSO	85	COOH	0,90 H _z	90 %
DMSO	86 d	COthienyl	0,90H _z	90 %
CDCl ₃	86 b	COC ₂ H ₅	0,80H _z	80 %
CDCl ₃	86 a	COCH ₃	0,70H _z	70 %
DMSO	86 a	COCH ₃	0,80H _z	80 %
DMSO	86 c	CO furyl	0,70H _z	70 %
DMSO	87 b	COCON(Et) ₂	0,65H _z	65 %

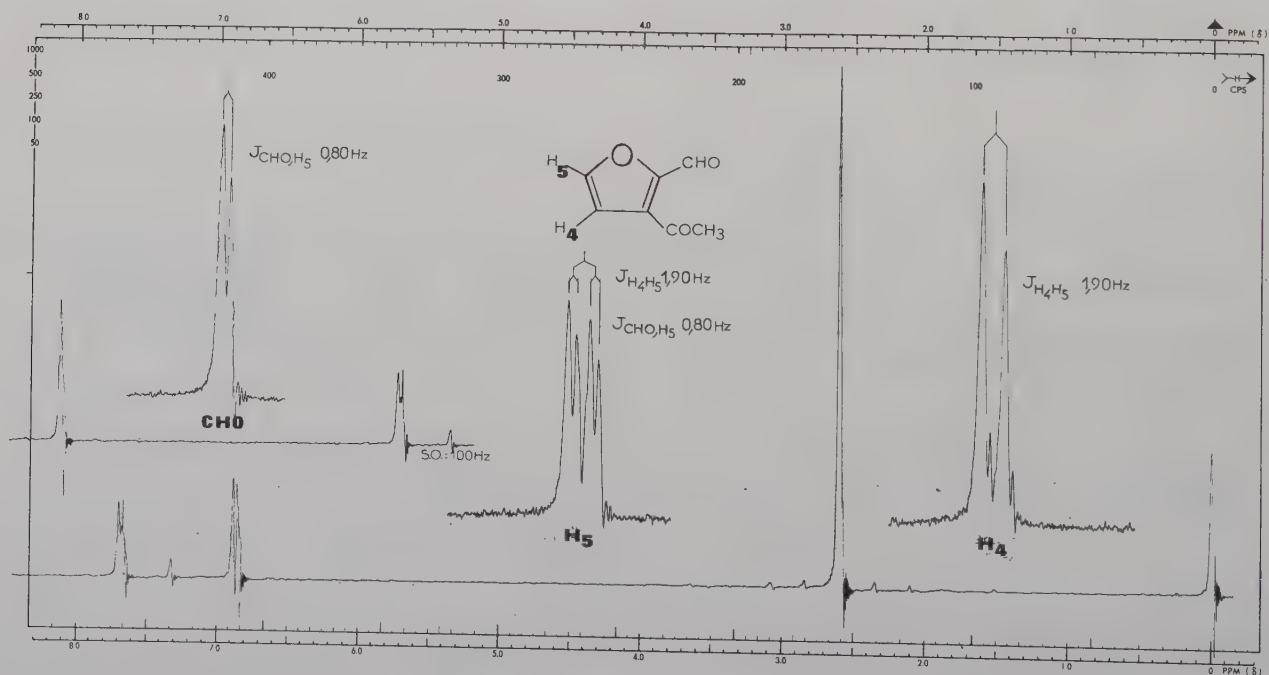


Figure 1.

Nous pouvons d'ailleurs remarquer qu'en série thiophénique une étude des moments dipolaires (84) confirmée par RMN (1) de composés similaires aux nôtres, les formyl-2 acétyl-3 et formyl-2 propionyl-3 thiophène, a montré qu'ils existaient essentiellement sous la forme cis.

Si on examine la valeur des constantes de couplage mesurée on remarque qu'elle est maximum pour le formyl-2 bromo-3 furanne **75**, le formyl-2 carboxy-3 furanne **85** et le formyl-2 α -thénoyl-3 furanne **86 d**; elle est alors égale à 0,9 Hz. En utilisant la relation proposée par Dahlquist et Forsen nous pouvons déterminer approximativement les proportions des différents conformères. En effet, si J est la constante de couplage CHO-H₅ mesurée sur le spectre et J_M la constante CHO-H₅ correspondant à la conformation totalement cis déterminée à basse température (que nous prendrons égale à 1,00 Hz), la proportion P de conformère cis est donnée par $J = P J_M$.

Ce calcul nous conduit à attribuer à ces 3 composés une proportion de conformère cis d'environ 90 %.

Pour les composés suivants, on observe une diminution de la constante de couplage, qui pour les formyl-2 acétyl-3 et formyl-2 propionyl-3 furannes **86 a** et **86 b** est de 0,7 à 0,8 Hz. Ceci peut être expliqué par un léger défaut de planéité des groupements carbonylés situés en 3, la conjugaison de ceux-ci avec le cycle s'effectuant moins bien sur cette position qu'en 2. Ce phénomène est particulièrement net pour le composé **87 b** dont la constante de couplage est équivalente à celle du furfural. Cette absence de planéité du groupement

CO - CON $\begin{matrix} \nearrow \text{Et} \\ \searrow \text{Et} \end{matrix}$ avec le cycle a d'ailleurs été prouvée en série thiophénique par Roques et Robba (85).

Cette diminution de la constante $J_{\text{CHO}, \text{H}_5}$ devrait s'accompagner de l'apparition de la constante $J_{\text{CHO}, \text{H}_4}$; celle-ci n'a pu être décelée sur les spectres étudiés probablement à cause des limites de résolution de l'appareil utilisé.

En dernier lieu, nous pouvons remarquer une légère modification de la constante de couplage avec le solvant utilisé. Ceci correspondrait à une variation, suivant la nature plus ou moins polaire du solvant, des proportions relatives des conformères; d'autre part cette explication justifierait les écarts relativement importants remarqués entre les déplacements chimiques mesurés et calculés pour le proton en ortho du groupement formylé, dans la majorité des dérivés furanniques disubstitués.

b) Couplages de l'aldéhyde en 3 avec les protons du cycle. La seule étude en RMN consacrée au formyl-3 furanne est celle de Gronowitz (71). Le spectre est effectué à la température ordinaire en solution dans le cyclohexane. On observe un couplage du proton

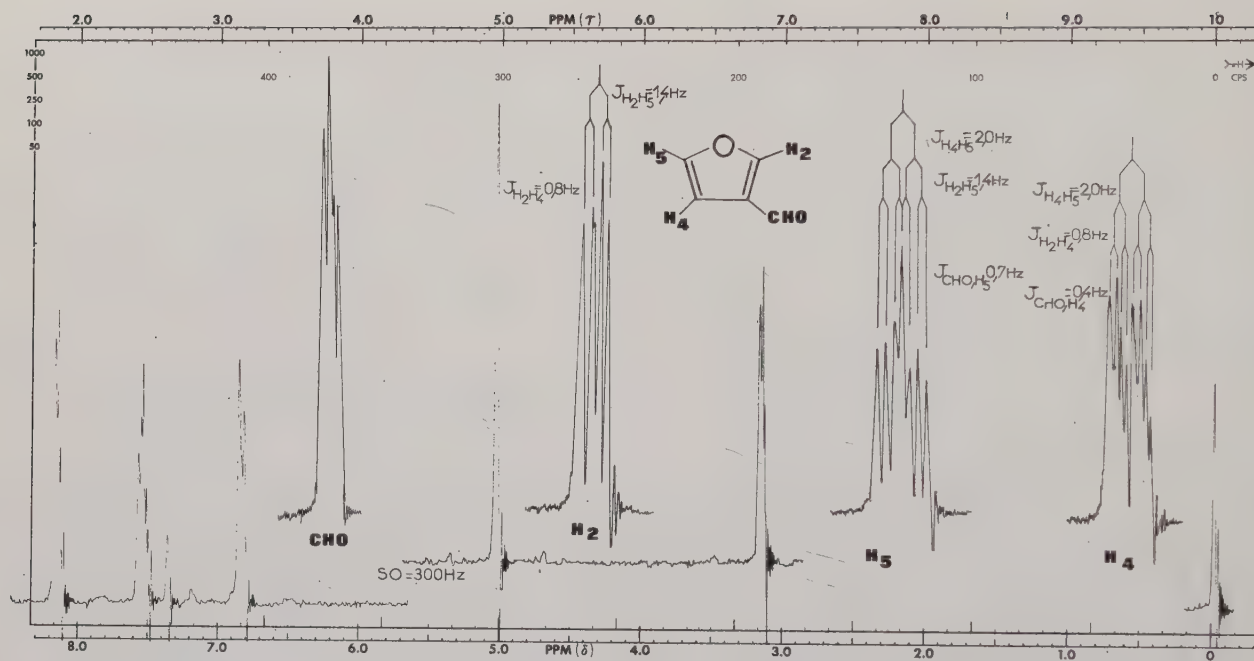
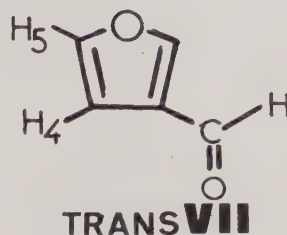
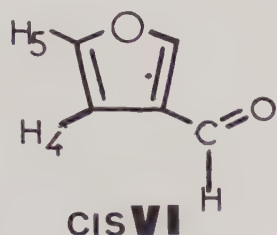


Figure 2.

aldéhydique avec le proton H_4 ($J_{CHO, H_4} = 0,40 \text{ Hz}$) et un autre avec le proton H_5 ($J_{CHO, H_5} = 0,75 \text{ Hz}$).



Le couplage J_{CHO, H_5} est un couplage entre protons séparés par cinq liaisons, il doit donc obéir à la règle de la stéréospécificité et correspondre à une disposition trans de l'aldéhyde. Mais aucune étude en RMN à basse température n'a encore été effectuée sur ce composé ; nous ne savons donc pas quelle est la valeur maximum de la constante J_{CHO, H_5} et par conséquent si à la température ordinaire le formyl-3 furanne est en équilibre entre les deux conformères possibles cis VI et trans VII, ou s'il est totalement trans.

D'autre part, le couplage J_{CHO, H_4} est un couplage entre protons séparés par 4 liaisons, donc un couplage de nature différente.

Nous avons effectué le spectre du formyl-3 furanne en solution dans le chloroforme et dans le DMSO.

Les constantes de couplage du proton aldéhydique sont :

$$\text{dans le chloroforme} : J_{CHO, H_4} = 0,40 \text{ Hz}$$

$$J_{CHO, H_5} = 0,70 \text{ Hz}$$

$$\text{dans le DMSO} : J_{CHO, H_4} = 0,40 \text{ Hz}$$

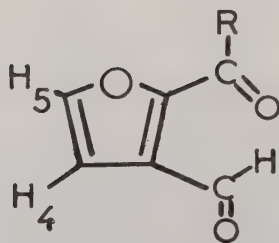
$$J_{CHO, H_5} = 0,75 \text{ Hz}.$$

Parmi les dérivés disubstitués furanniques en 2,3 contenant un groupement aldéhydique en 3, nous avons étudié les acétyl-2 propionyl-2 et carbométhoxy-2 formyl-3 furannes 90, 81 et 92 qui sont rapportés dans le tableau 25.

Pour chacun d'eux le groupement situé en α de l'hétéroatome est un groupement carbonylé qui est conjugué avec le cycle, donc coplanaire. Nous pensons donc que, par raison d'encombrement stérique, ces composés devraient adopter de préférence une conformation plane telle que VIII dans laquelle l'aldéhyde est en position trans.

TABLEAU XXV

TRANS VIII



Solvant	N ^{os}	R	J _{CHO, H₅}	CHO, H ₄
CDCl ₃	90	COCH ₃	0,65 H _z	0,40 H _z
CDCl ₃	81	COC ₂ H ₅	0,65 H _z	0,40 H _z
DMSO	81	COC ₂ H ₅	0,60 H _z	0,40 H _z
CDCl ₃	92	CO ₂ CH ₃	0,70 H _z	0,40 H _z
DMSO	92	CO ₂ CH ₃	0,60 H _z	0,50 H _z

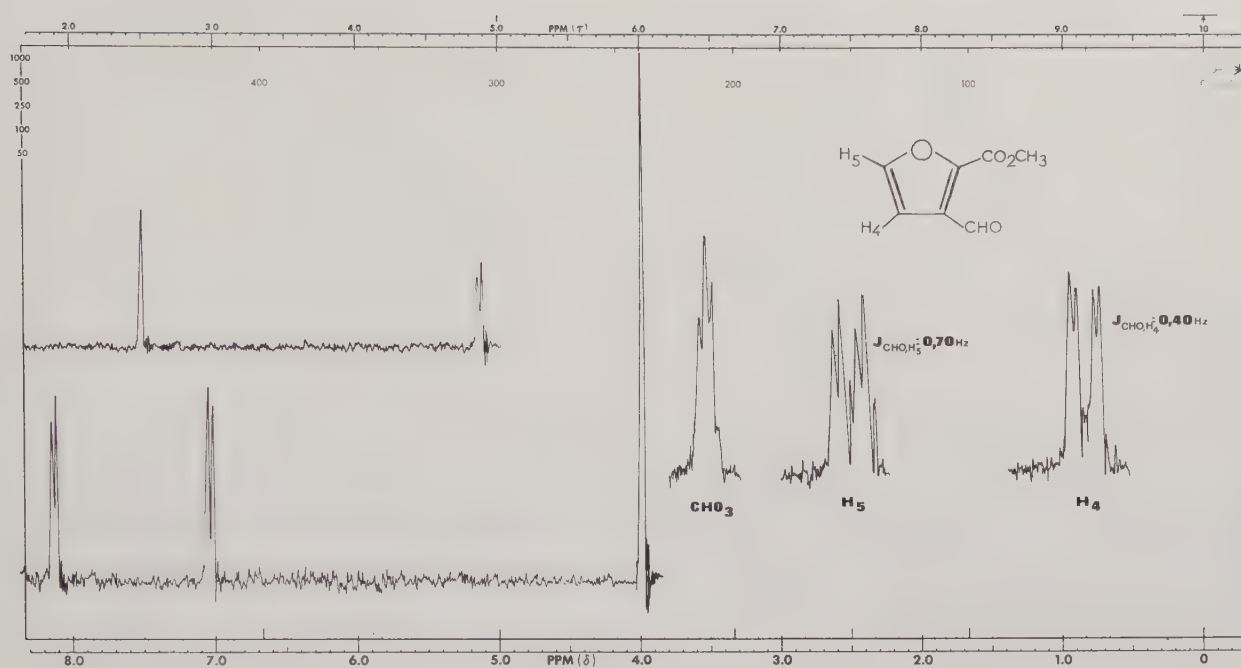


Figure 3 .

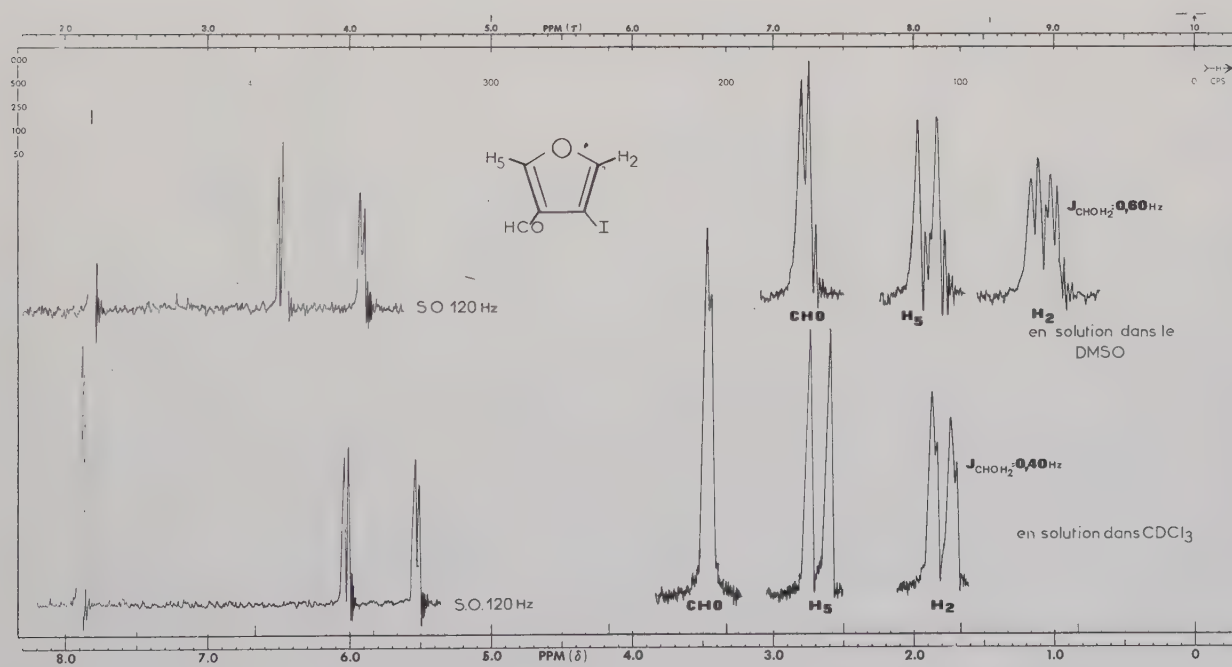


Figure 4 .

Nous remarquons que les constantes $J_{\text{CHO},\text{H}_5}$ mesurées pour ces composés dans le chloroforme sont très voisines de celle obtenue pour le formyl-3 furanne, et sont légèrement inférieures dans le DMSO. Il semblerait donc que la valeur 0,75 Hz soit très proche de la valeur maximum de la constante $J_{\text{CHO},\text{H}_5}$ dans le formyl-3 furanne, et que celui-ci soit donc à température ordinaire pratiquement sous la conformation unique trans VII.

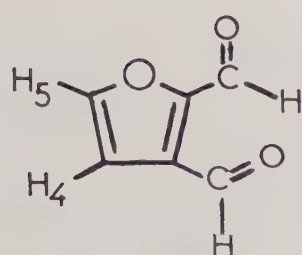
La constante de couplage $J_{\text{CHO},\text{H}_4}$ semble peu influencée par le solvant et conserve pratiquement pour tous les composés étudiés la valeur de 0,40 Hz. Rien jusqu'à maintenant ne nous permet de dire si l'existence de ce couplage est liée à une conformation particulière.

Le spectre du formyl-3 iodo-4 furanne **74** présente un couplage $J_{\text{CHO},\text{H}_5}$ de 0,40 Hz dans CDCl_3 et de 0,60 Hz dans le DMSO. La proximité de l'atome d'iode qui défavorise la disposition trans de l'aldéhyde peut expliquer cette diminution; cependant il faut noter que l'encombrement de l'atome d'iode, nous laissait supposer une diminution encore plus importante de ce couplage. (figure 4).

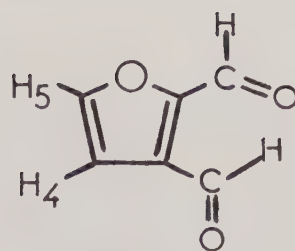
c) Conformation des diformyl-2,3 et 2,4 furanne. L'étude effectuée sur les dérivés dicarbonylés furanniques contenant un groupement formylé soit en 2 soit en 3, nous conduit à penser que le diformyl-2,3 furanne **54** peut exister sous 2 conformères plans; c'est-à-dire, soit la structure IX pour laquelle la conformation cis de l'aldéhyde en 2 induit la conformation cis de l'aldéhyde en 3, soit la structure X pour laquelle la conformation trans de l'aldéhyde en 2 induit la conformation trans de l'aldéhyde en 3. D'autre part, en solution rien n'exclut que ce composé ne puisse être un mélange des deux conformères IX et X.

Si on admet la nature stéréospécifique des couplages entre protons séparés par 5 liaisons, au conformère IX correspondra un couplage $J_{\text{CHO}_2,\text{H}_5} = 1,00$ Hz, tandis qu'au conformère X correspondront un couplage $J_{\text{CHO}_2,\text{H}_4} = 0,75$ Hz et un couplage $J_{\text{CHO}_3,\text{H}_5}$ d'environ 0,75 Hz. Le couplage $J_{\text{CHO}_3,\text{H}_4}$ étant de nature mal définie, nous pouvons à priori admettre qu'il puisse exister pour les deux conformères.

Si en solution, à température ordinaire, le diformyl-2,3 furanne est un mélange des conformères IX et X le spectre de RMN laissera apparaître tous les couplages précédemment cités avec des valeurs moyennées par les proportions des différents rotamères. En effet, la structure fine du spectre de RMN du diformyl-2,3 furanne effectuée dans le CDCl_3 à 100 MHz nous permet d'observer 4 groupes de signaux :



CIS IX



TRANS X

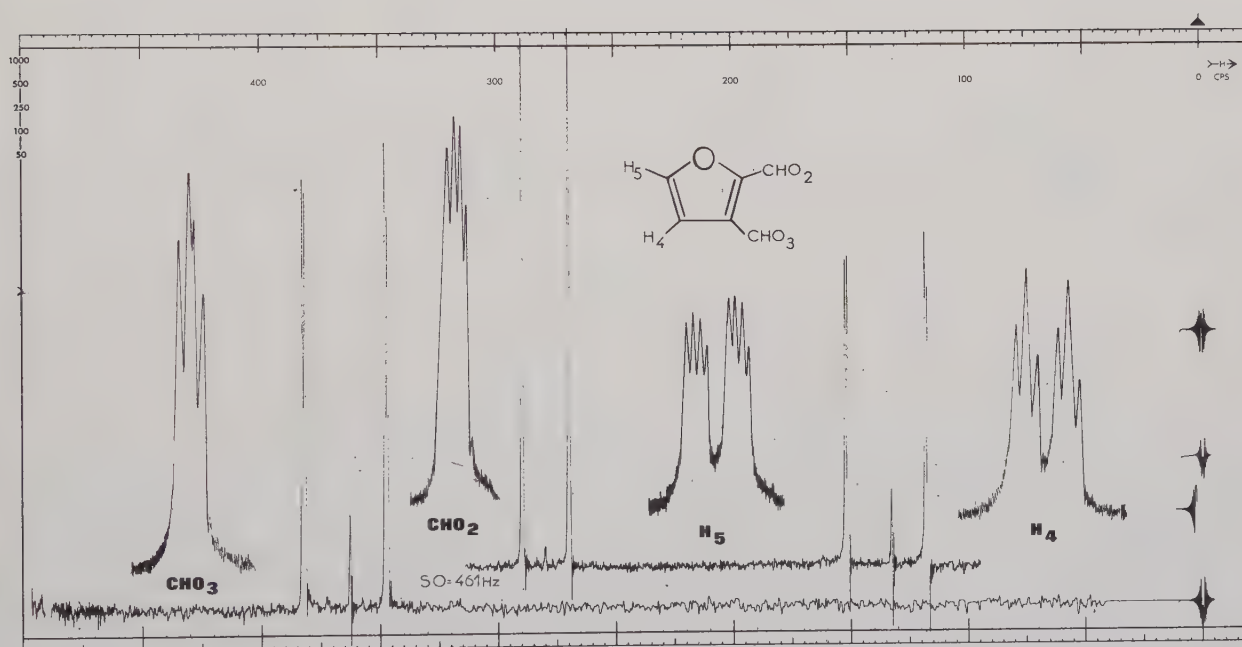


Figure 5.

— 2 quadruplets à 10,45 et 10,05 ppm correspondant aux protons aldéhydiques respectivement en 3 et en 2 ;

— un octet à 7,68 ppm correspondant au proton H_5 du cycle furannique ;

— enfin un sextet à 6,99 ppm correspondant au proton H_4 du cycle .

Les valeurs faibles et extrêmement voisines des constantes de couplage rendaient difficile leur attribution . Pour éviter toute possibilité d'erreur dans cette interprétation , nous avons effectué des expériences de double résonance ;

— l'irradiation du proton H_5 fait disparaître sur les pics de résonance des protons aldéhydiques toutes les structures fines qu'il provoque .

Les couplages restants sont donc des couplages entre les protons aldéhydiques et le proton H_4 du cycle .

On obtient alors les couplages suivants :

$$J_{\text{CHO}_3, H_4} = 0,40 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{CHO}_2, H_4} = 0,50 \text{ Hz} .$$

De même l'irradiation du proton H_4 permet d'observer les couplages du proton H_5 avec les deux aldéhydes . On obtient alors :

$$J_{\text{CHO}_3, H_5} = 0,55 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{CHO}_2, H_5} = 0,25 \text{ Hz} .$$

La comparaison des valeurs des constantes de couplage de l'aldéhyde en 2 avec les protons du cycle dans le diformyl-2,3 furanne avec celles trouvées pour les deux conformations cis I et trans II du furfural vont nous permettre de déterminer approximativement les proportions des structures IX et X en solution dans le chloroforme .

$$\text{furfural cis I} \quad \left[\begin{array}{l} J_{\text{CHO}_2, H_5} = 1,00 \text{ Hz} \\ J_{\text{CHO}_2, H_4} = 0,0 \text{ Hz} \end{array} \right.$$

$$\text{furfural trans II} \quad \left[\begin{array}{l} J_{\text{CHO}_2, H_5} = 0,00 \text{ Hz} \\ J_{\text{CHO}_2, H_4} = 0,75 \text{ Hz} \end{array} \right.$$

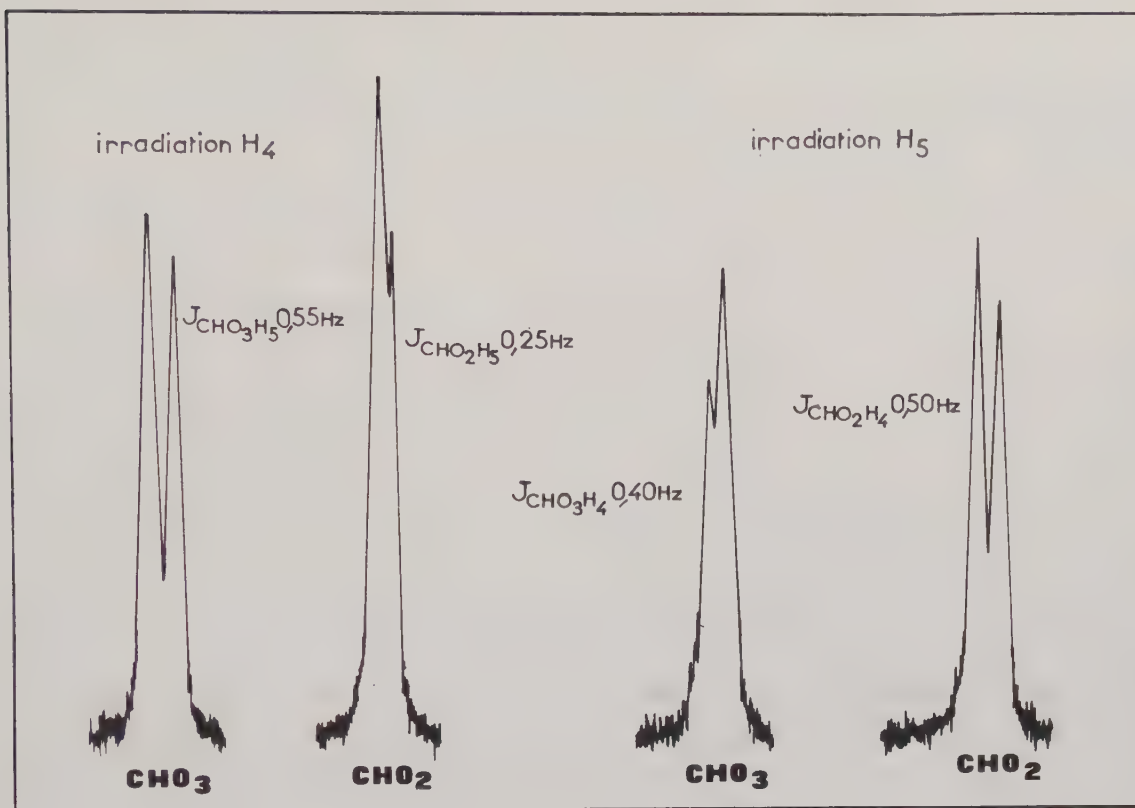


Figure 6 .

diformyl-2,3 furanne

$$\left[\begin{array}{l} J_{\text{CHO}_2, \text{H}_5} = 0,25 \text{ Hz} \\ J_{\text{CHO}_2, \text{H}_4} = 0,50 \text{ Hz} \end{array} \right.$$

La relation de Dahlquist et Forsen (79) nous permet de trouver :

— à partir de la constante $J_{\text{CHO}_2, \text{H}_5}$: $P = \frac{0,25}{1} = 25 \% \text{ de forme IX}$ ce conduirait à 75 % de forme X ;

— à partir de la constante $J_{\text{CHO}_2, \text{H}_4}$: $P = \frac{0,50}{0,75} = 66\% \text{ de forme X}$ ce qui conduirait à 34 % de forme IX .

La moyenne entre ces deux valeurs conduit à proposer une proportion d'environ 70 % de forme X pour 30 % de forme IX . Il faut donc admettre que malgré la plus grande conjugaison de l'aldéhyde en position 2 , celui qui est en position 3 influencerait plus sur la conformation plane de l'ensemble de la molécule..

D'autre part, la détermination de ces proportions nous permet d'approcher la valeur maximum de la constante de couplage CHO_3H_5 .

— si l'on admet 75 % de structure X pour laquelle la constante mesurée est $J_{\text{CHO}_3, \text{H}_5} = 0,55 \text{ Hz}$, la valeur maximum de cette constante sera :

$$J_{\text{max}} = \frac{J_{\text{mesur.}}}{P} = \frac{0,55}{75} \times 100 \sim 0,73 \text{ Hz} ;$$

— si l'on admet 66 % de structure X on aura :

$$J_{\text{max}} = \frac{0,55 \times 100}{66} \sim 0,82 \text{ Hz}$$

ce qui nous donne une valeur moyenne de

$$J_{\text{max}} \text{ CHO}_3, \text{H}_5 = 0,77 \pm 0,05 \text{ Hz} .$$

Cette valeur vient étayer l'hypothèse que nous avons proposée pour la conformation pratiquement totalement trans du formyl-3 furanne .

D'autre part, la valeur de 0,4 Hz constamment trouvée pour le couplage $J_{\text{CHO}_3, \text{H}_4}$ nous confirme aussi qu'il n'est pas lié à une conformation plane particulière de l'aldéhyde.

Diformyl-2,4 furanne .

L'éloignement spatial des deux groupements aldéhydiques les rend indépendants l'un de l'autre . On retrouve donc pour les constantes de couplage possibles les valeurs que l'on a mesurées soit dans le formyl-2 , soit dans le formyl-3 furanne. En effet, on obtient le couplage $J_{\text{CHO}_2, \text{H}_5} = 0,60 \text{ Hz}$ identique à celui obtenu dans le formyl-2 furanne et le couplage $J_{\text{CHO}_3, \text{H}_4} = 0,40 \text{ Hz}$ identique à celui obtenu dans le formyl-3 furanne .

d) Couplage entre les groupements méthyles ou bromométhyles et les protons du cycle . L'existence de couplages entre les protons du cycle furannique et les protons d'un groupement méthyle placé en 2 ou 3 a été rapporté (67) (71) . Les spectres des méthyl-2

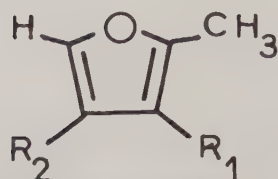
et méthyl-3 furannes sont assez complexes car le groupement méthyle donne des couplages avec chaque proton restant sur le cycle , et les valeurs de ces couplages sont faibles .

Nous avons effectué les spectres de RMN de quelques dérivés furanniques trisubstitués en 2, 3, 4 contenant un groupement méthyl en 2 : c'est-à-dire les méthyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne **35 b** , méthyl-2 carbométhoxy-3 carboxamido-4 furanne **67** et méthyl-2 carbométhoxy-3 cyano-4 furanne **68** . Dans aucun des cas et quel que soit le solvant utilisé, nous n'avons observé de couplage . J_{CH_3, H_5} dont la valeur dans le méthyl-2 furanne est de 0,45 Hz . Nous devons donc admettre une diminution importante de ce couplage pour les composés étudiés .

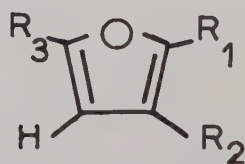
Par contre, le spectre de RMN de carbométhoxy-2 méthyl-3 bromo-5 furanne **93** nous a permis de retrouver la constante J_{CH_3, H_4} entre le groupement méthyle en 3 et le proton H_4 telle qu'elle a été trouvée par Gronowitz (71) dans le méthyl-3 furanne, c'est-à-dire $J = 0,45$ Hz .

De même, les spectres des carbométhoxy-2 bromométhyl-3 bromo-5 furanne **94** et carbométhoxy-2 bromométhyl-3 furanne **91** présentent des couplages entre le groupement CH_2 et les protons du cycle . Leur valeur est $J_{CH_2, H_4} = J_{CH_2, H_5} = 0,40$ Hz .

TABLEAU XXVI



Solvant	N ^{os}	R ₁	R ₂	J _{CH₃,H₅}
		H	H	0,45 Hz
CDCl ₃	35 b	COCH ₂ CH ₃	COCH ₂ CH ₃	0 Hz
DMSO	67	COCH ₂ CH ₃	CONH ₂	0 Hz
CDCl ₃	68	COCH ₂ CH ₃	CN	0 Hz



Solvant	N ^{os}	R ₁	R ₂	R ₃	J en Hz
		H	CH ₃	H	J _{CH₃,H₄} = 0,45
CDCl ₃	93	COCH ₂ CH ₃	CH ₃	Br	J _{CH₃,H₄} = 0,45
CDCl ₃	91	COCH	CH ₂ Br	H	J _{CH₂,H₄} = 0,40
					J _{CH₂,H₅} = 0,40
CDCl ₃	94	COCH	CH ₂ Br	Br	J _{CH₂,H₄} = 0,40

Couplages entre les groupements méthyles ou bromométhyles
et les protons du furanne

Deuxième Partie

ETUDE DES FUROPYRIDAZINES

I - SYNTHÈSE DE FURO [2,3-d] PYRIDAZINES ET DE LA FURO [3,4-d] PYRIDAZINE,

Pour effectuer la synthèse des furopyridazines on pouvait envisager les différentes techniques décrites pour la préparation des pyridazines et de leurs homologues bicycliques.

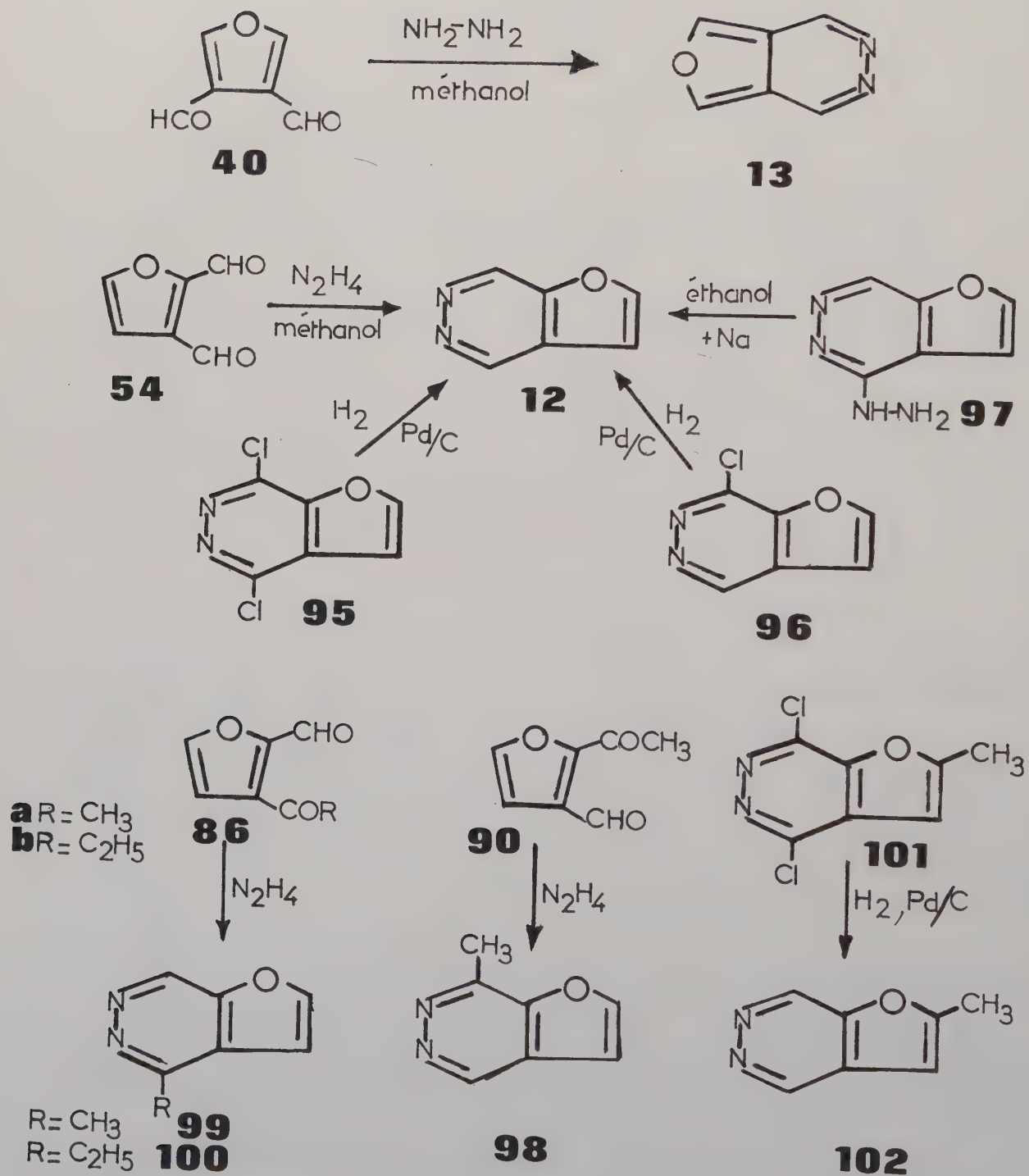
Parmi ces méthodes nous en avons retenu deux qui ont montré leur efficacité en particulier dans la préparation des thiéno [2,3-d] et [3,4-d] pyridazines (1) (2) et (3) et des thiazolo [4,5-d] pyridazines (4) (5). La première est une synthèse bimoléculaire qui consiste à condenser des dérivés dicarbonylés aldéhydes ou cétones, avec l'hydrazine. La seconde met en jeu la déshalogénéation directe ou indirecte, de furopyridazines chlorées sur le cycle pyridazinique.

La mise au point de la préparation des dialdéhydes furanniques exposée dans la première partie, nous a permis d'utiliser la première de ces méthodes dans la synthèse des deux noyaux fondamentaux : furo [2,3-d] pyridazine 12 et furo [3,4-d] pyridazine 13.

La cyclisation du diformyl-2,3 furanne 54 en furo [2,3-d] pyridazine 12 est effectuée facilement par action de l'hydrazine anhydre dans le méthanol à reflux, avec un rendement de 80 %. Par contre, la furo [3,4-d] pyridazine 13 plus fragile, ne peut être préparée qu'à 0° par action de l'hydrazine anhydre sur le diformyl-3,4 furanne 40 dans le méthanol anhydre, avec un rendement de 30 %. A température plus élevée, on observe une décomposition totale avec formation de goudrons noirs (Tableau 27).

La furo [2,3-d] pyridazine 12 peut aussi être obtenue par des réactions mettant en jeu des dérivés de substitution des furopyridazines. C'est ainsi que la dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 95 peut être directement déshalogénée par hydrogénation catalytique sur charbon palladié à 5%, à température et pression ordinaires. Dans les mêmes conditions, la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine 96 est, elle aussi, déshalogénée en furo [2,3-d] pyridazine (Tableau 27).

TABLEAU XXVII



D'autre part, une déshalogénéation indirecte peut être effectuée par l'intermédiaire du dérivé hydraziné correspondant. L'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine **97**, dont la préparation sera étudiée plus loin, conduit par chauffage à reflux dans l'éthanol en présence d'éthylate de sodium, à la furo [2,3-d] pyridazine **12** (Tableau 27).

Les méthodes utilisées précédemment nous ont permis de synthétiser aussi des furo-pyridazines substituées sur la pyridazine, ou sur le furanne. L'action de l'hydrazine dans le méthanol à reflux sur l'acétyl-2 formyl-3 furanne **90** conduit à la méthyl-7 furo [2,3-d] pyridazine **98**. De la même façon, les méthyl-4 et éthyl-4 furo [2,3-d] pyridazines **99** et **100** sont formées à partir du formyl-2 acétyl-3 furanne **86 a** et du formyl-2 propionyl-3 furanne **86 b**.

Enfin la déshalogénéation par hydrogénation sur charbon palladié, à température et pression ordinaires de la méthyl-2 dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine **101** conduit à la méthyl-2 furo [2,3-d] pyridazine **102**. (Tableau 27).

Par contre, il faut noter que les essais de déshalogénéation de furo [3,4-d] pyridazines chlorées n'ont pas abouti aux résultats attendus : en effet, nous avons observé soit des ruptures de cycle, soit une hydrogénation du furanne, qui montrent la fragilité de ce système bicyclique. Ces dernières réactions feront l'objet d'une étude détaillée.

Les deux hétérocycles fondamentaux, la furo [2,3-d] pyridazine **12** et la furo [3,4-d] pyridazine **13** sont des composés solides blancs, fondant respectivement à 108° et 161°, solubles dans l'eau et les solvants organiques usuels, sublimables à pression réduite. La furo [2,3-d] pyridazine est stable ; par contre, la furo [3,4-d] pyridazine, malgré la forme symétrique du système bicyclique, présente une grande instabilité qui se retrouve dans la plupart de ses dérivés.

La furo [2,3-d] pyridazine se comporte aussi comme un composé monobasique, en donnant un monochlorhydrate **103** et un monoiodométhylate **104**.

L'étude de la pyridazine et de ses homologues, phtalazine et thiénoypyridazines, par exemple, a montré l'absence de réactivité de ces hétérocycles en particulier vis à vis des réactifs électrophiles. Cette inertie est expliquée par la présence, dans le cycle pyridazinique, de deux atomes d'azote adjacents qui, par leur caractère électronégatif, provoquent une désactivation importante des sommets 4 et 7 de l'hétérocycle azoté, cette désactivation se transmettant au cycle accolé à la pyridazine.

La furo [2,3-d] pyridazine se comporte de la même manière et les quelques réactions de substitution électrophile tentées ont échoué. Il faut noter de plus, que la sensibilité du furanne en milieu acide qui rend la molécule particulièrement fragile, constitue une difficulté supplémentaire ; par exemple, la furo [2,3-d] pyridazine est décomposée totalement par action du brome dans le tétrachlorure de carbone, ou par le mélange sulfonitrique.

II - ETUDE PHYSIQUE DES FUROPYRIDAZINES ..

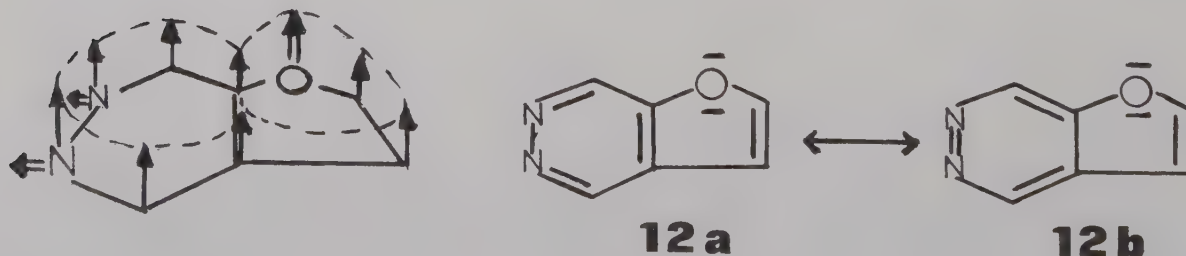
Les furopyridazines sont des systèmes bicycliques de structure plane. La présence de deux atomes d'azote adjacents dans le cycle pyridazinique de composés tels que la phthalazine ou la thiénopyridazine explique la diminution de stabilité observée par rapport au naphthalène. Dans le cas des furopyridazines, l'accolement du furanne, hétérocycle pentagonal de caractère moins aromatique que le thiophène, à la pyridazine conduit à un ensemble dont la stabilité est encore diminuée. En effet, si la furo [2,3-d] pyridazine est à peu près stable en solution et sublime sans décomposition, par contre la furo [3,4-d] pyridazine est en grande partie décomposée par sublimation et ses solutions rougissent très rapidement à la lumière.

Cette différence de stabilité entre isomères a déjà été constatée de nombreuses fois en série hétérocyclique. En particulier les composés bicycliques contenant un hétérocycle pentagonal accolé par son côté "c" sont d'une très grande instabilité, celle-ci augmentant avec le caractère plus symétrique de l'ensemble bicyclique. C'est ainsi que l'instabilité de l'isobenzofuranne, de l'isobenzothiophène est connue depuis longtemps. Plus récemment, on a pu montrer qu'il en était de même pour des composés comme la thiéno [3,4-d] pyridazine (1) et le thiéno [3,4-c] thiophène (86).

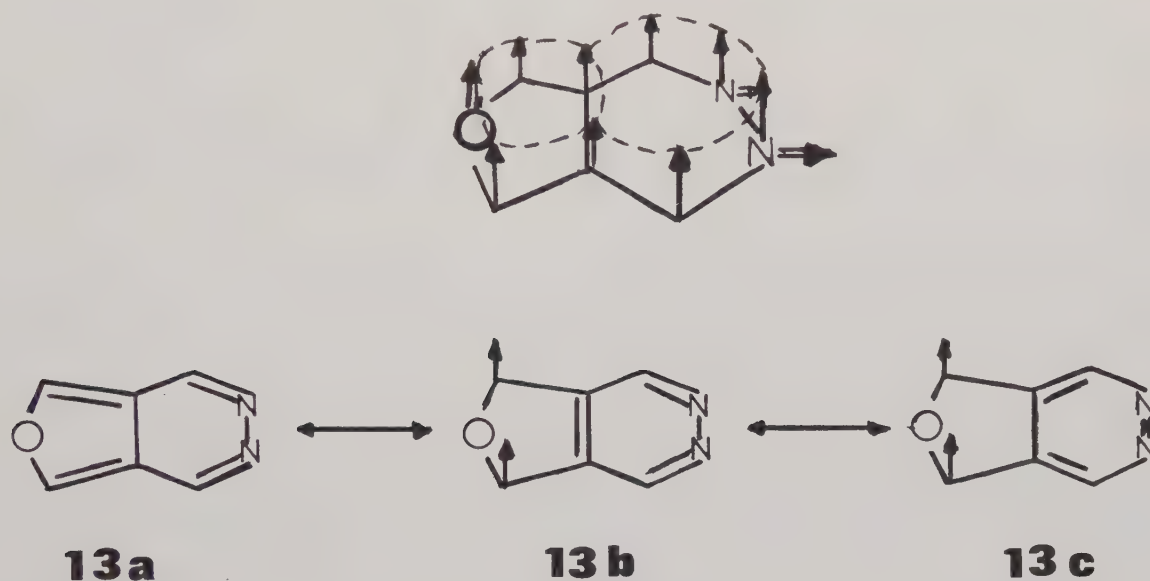
Albert (87), explique cette instabilité des systèmes symétriques par une augmentation de la polarisation de la molécule provenant de la distribution électronique.

En effet, si nous cherchons à représenter les électrons π des furopyridazines et leur délocalisation possible sur les cycles, nous devons considérer que la pyridazine, d'une part est plus aromatique que le furanne, mais d'autre part, qu'elle est déficiente en électrons π , elle aura donc tendance à assurer son aromaticité au détriment du furanne.

Dans le cas de la furo [2,3-d] pyridazine la délocalisation électronique sur les deux cycles nous permet de prévoir deux formes mésomères non ioniques a et b qui respectent l'aromaticité de l'ensemble.



Par contre, dans la furo [3,4-d] pyridazine, pour respecter l'aromaticité de la pyridazine, il faut considérer le furanne surtout sous sa forme diénique avec un pourcentage important de double liaison en 3,4 permettant la délocalisation sur le cycle diazinique. Il faut donc admettre un poids important de forme b et c, concédant au furanne un caractère insaturé.



Ceci est d'ailleurs confirmé par la réactivité particulière des furo [3,4-d] pyridazines : récemment leurs propriétés diéniques ont été prouvées par des réactions de Diels Alder (88) et, d'autre part, leur caractère insaturé au niveau du furanne est montré par les réactions d'hydrogénation que nous avons effectuées.

A - SPECTRES INFRAROUGES.

Les spectres IR de la furo [2,3-d] pyridazine et de ses dérivés alcoylés 98, 99 et 100 ainsi que celui de la furo [3,4-d] pyridazine présentent les caractères suivants :

— dans la région des vibrations de valence CH on relève deux bandes d'intensité moyenne

- 3165 et 3125 cm^{-1} pour la furo [2,3-d] pyridazine,
- 3140 et 3100 cm^{-1} pour la furo [3,4-d] pyridazine,

— vers 3075 – 3100 et 3140-3145 cm^{-1} pour les alcoylfuropyridazines;

— dans la région des vibrations de valence des cycles, on observe des bandes vers 1585-1620 cm^{-1} et vers 1540-1570 cm^{-1} qui sont d'intensité moyenne dans les hétérocycles fondamentaux et d'intensité forte dans les alcoylfuropyridazines .

On observe, en outre, des bandes fortes vers 1505-1525 et 1440-1480 cm^{-1} :

— dans région des vibrations de déformation des CH dans le plan et des pulsations des cycles, on remarque des bandes fortes ou moyennes vers 1270-1275 cm^{-1} , 1200-1250 et 1115-1140 cm^{-1} ;

— dans la région des vibrations de déformation des cycles dans le plan et des vibrations des CH hors du plan , on trouve des bandes fortes vers 980-1040 cm^{-1} , 885-920 , 795-805 et 760-775 cm^{-1} .

L'examen des spectres IR ne nous permet pas de relever des bandes tout particulièrement attribuables aux furopyridazines. Il nous semble donc impossible d'utiliser ces spectres à la caractérisation du système bicyclique .

B - SPECTRES ULTRAVIOLETS .

Le spectre UV de la furo [2,3-d] pyridazine présente deux bandes d'absorption qui sont attribuables à la fusion des bandes caractéristiques du furanne et de la pyridazine . (Tableau 28).

La première bande à 198 nm correspond au déplacement bathochrome du premier maximum du furanne (206 nm) , la deuxième bande à 247 nm est attribuable à la fusion du 2e maximum du furanne et des deux bandes de la pyridazine (240 et 340 nm). La position intermédiaire de cette bande laisse supposer une diminution d'aromaticité par rapport au système initial.

Le spectre UV de la furo [3,4-d] pyridazine présente les 3 maxima caractéristiques des système bicycliques, ceux-ci sont situés à des longueurs d'onde supérieures à celles observées pour la furo [2,3-d] pyridazine. Ce déplacement vers les grandes longueurs d'onde ne peut pas être expliqué par une augmentation d'aromaticité ; au contraire, on pourrait plutôt admettre que les bandes II et III sont attribuables au cycle pyridizanique qui seul dans ce système conserve un caractère aromatique ; on peut d'ailleurs remarquer que leur position correspond à celle des bandes de la pyridazine . (Tableau 28).

L'examen des spectres de la furo[2,3-d] pyridazine dans l'eau et dans le cyclohexane permet de remarquer un effet de solvant normal, c'est-à-dire un effet hypsochrome lorsque l'on passe du solvant polaire au solvant non polaire. Ce déplacement est dû à l'énergie de solvation dans le solvant hydroxylé .

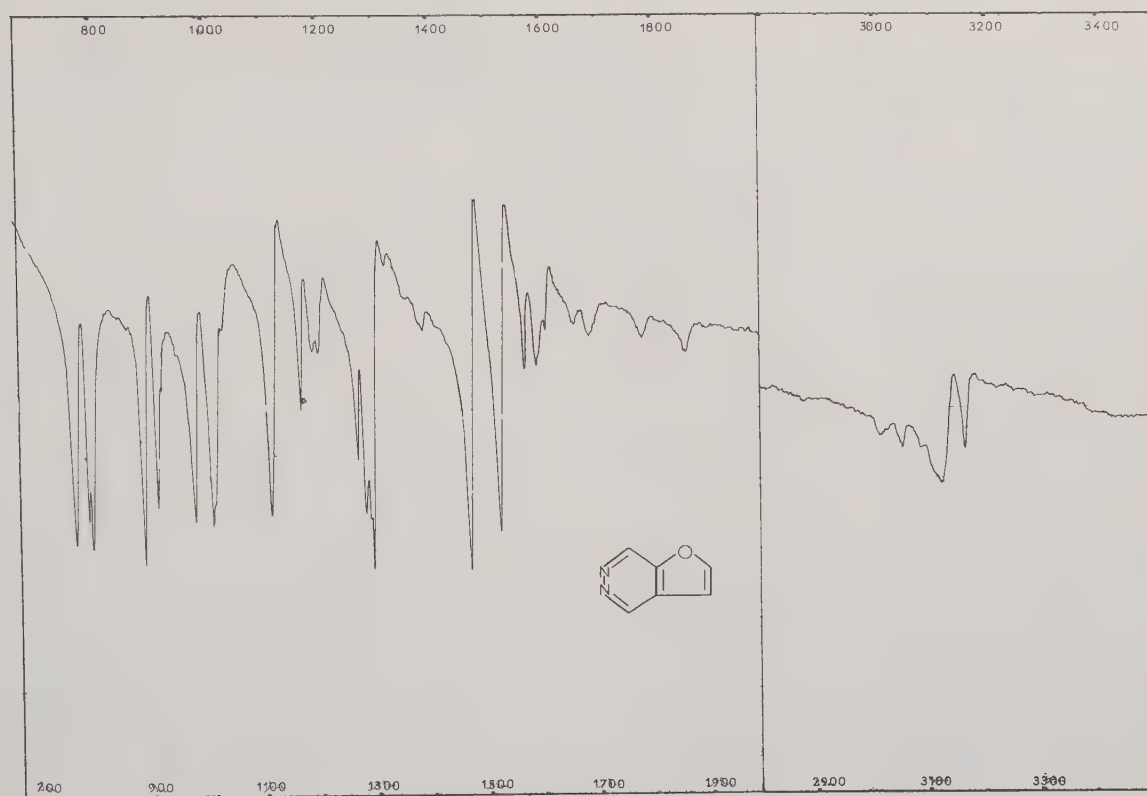


Figure 7.

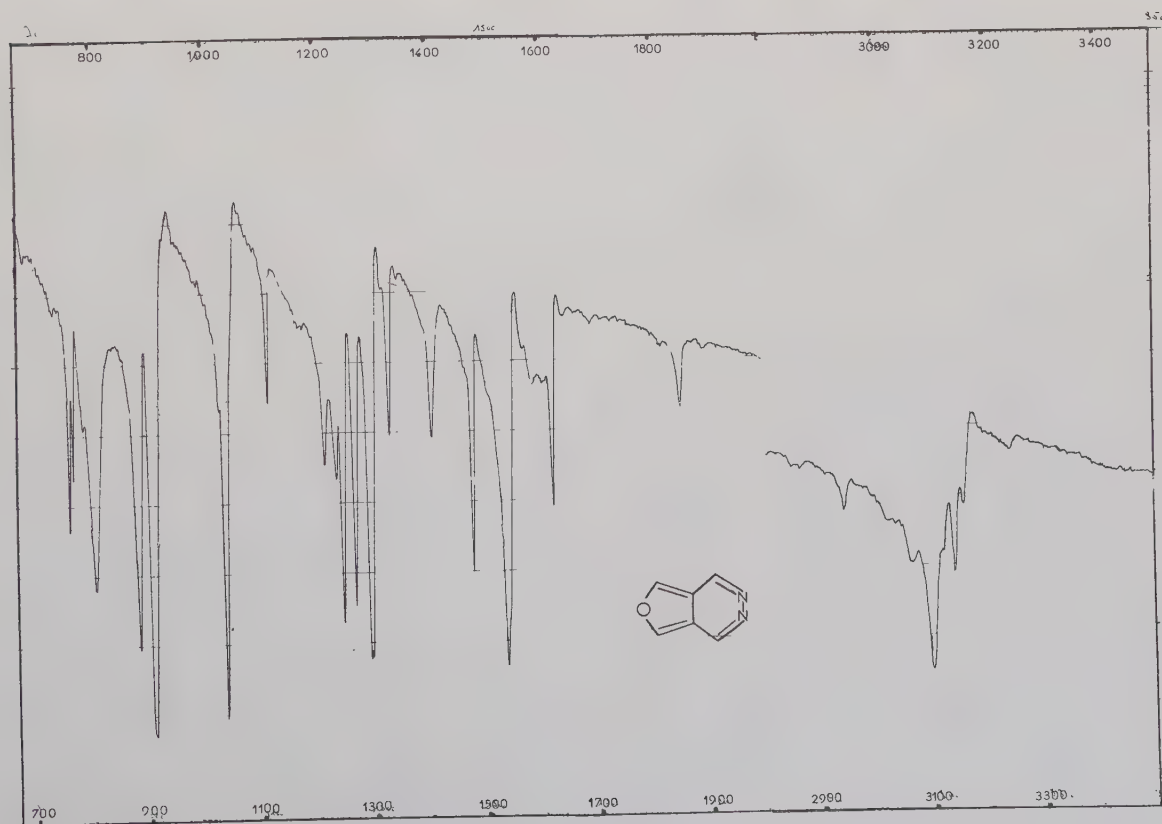


Figure 8.

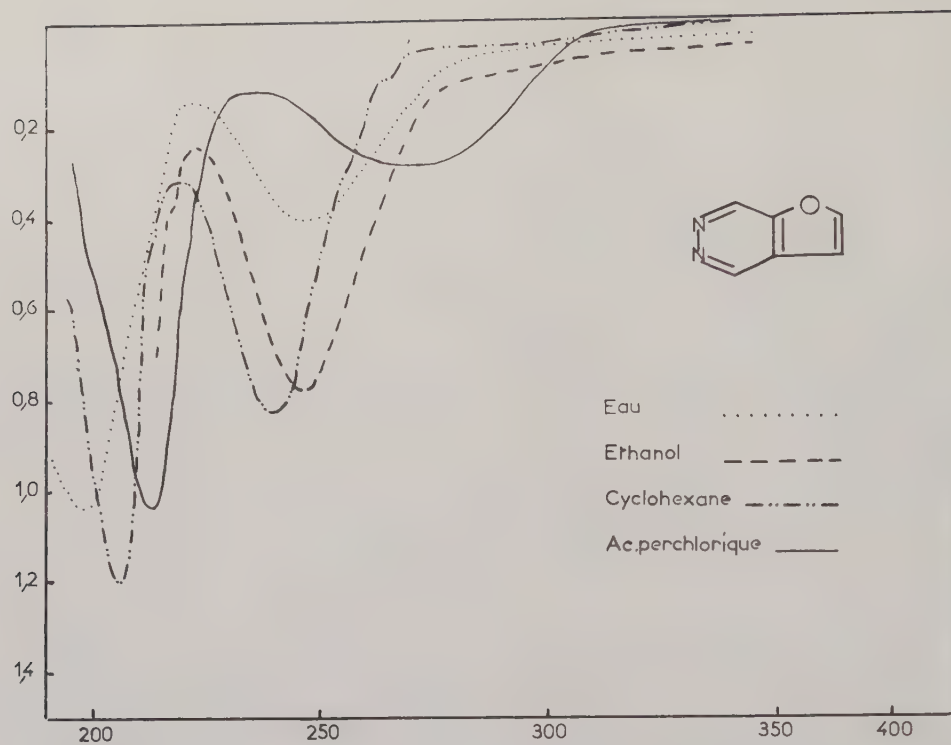


Figure 9

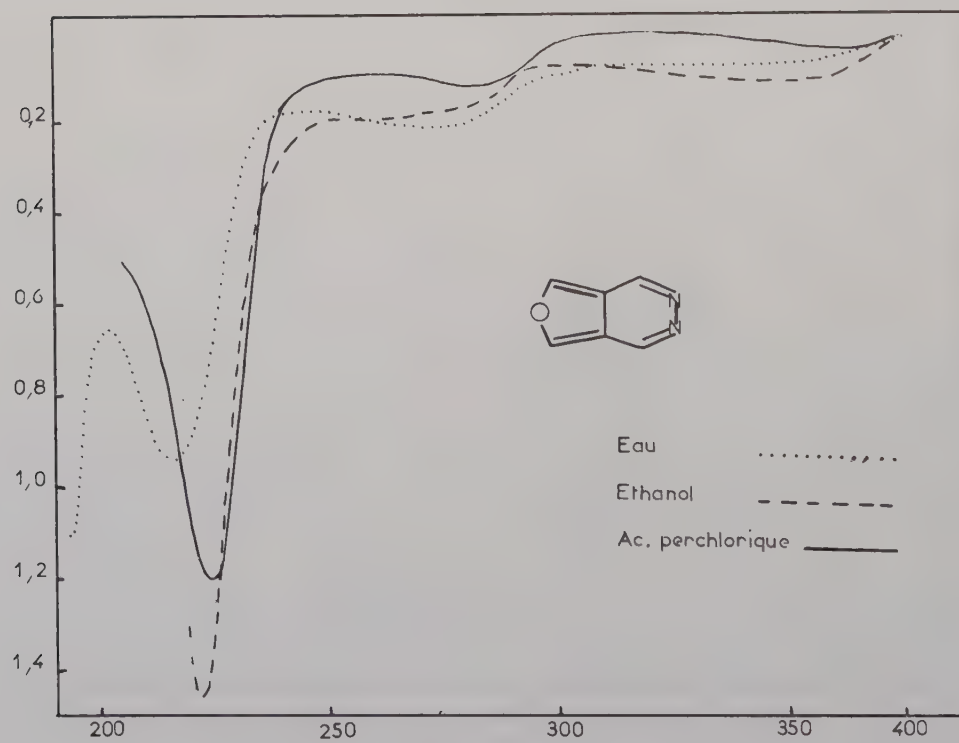


Figure 10.

TABLEAU XXVIII

	Solvant	Bande I		Bande II		Bande III	
		λ	ϵ	λ	ϵ	λ	ϵ
Furo [3,4 d] Pyridazine	Eau	217	27.000	273	5.300	340	950
	Ethanol	220	17.080	260	2.100	348	1.300
	HClO ₄	227	29.600	282	5.670	363	1.230
Furo [2,3 d] Pyridazine	Cyclohexane	206	12.300	240	8.380		
	Ethanol			247	9.080		
	Eau	198	22.200	247	8.750		
	HClO ₄	213	38.900	270	6.130		

Spectres ultra violet de la furo [3,4-d] pyridazine et de la furo [2,3-d] pyridazine dans différents solvants et dans l'acide perchlorique.

TABLEAU XXIX

	Solvant	Bande I	Bande II
Furo [2,3 d] Pyridazine	Eau	193 nm	247 nm
methyl-4 Furo [2,3 d] Pyridazine	Eau	202 nm	251 nm
ethyl 4 Furo [2,3 d] pyridazine	Eau	198 nm	247 nm

Les spectres des deux hétérocycles fondamentaux dans HClO_4 à 65 % montrent un déplacement important vers les grandes longueurs d'onde provoqué par la protonation de l'azote.

Enfin les groupements alcoylés qui sont transparents dans l'UV modifient peu l'allure du spectre de la furo [2,3-d] pyridazine. On note cependant un léger effet bathochrome dans le cas des méthyl-4 et méthyl-7 furo [2,3-d] pyridazines, que l'on peut attribuer à l'hyperconjugaison des groupements méthylés plutôt qu'à leur effet +I puisque cet effet disparaît dans le cas de l'éthyl-4 furo [2,3-d] pyridazine qui présente les mêmes maxima que l'hétérocyclique fondamental. (Tableau 29).

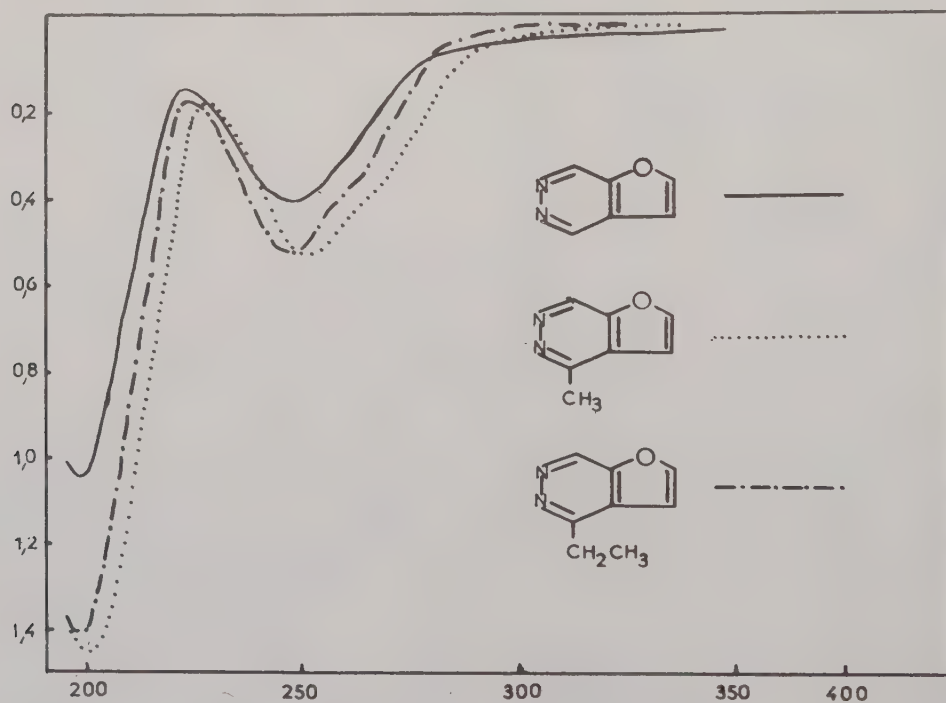


Figure 11 .

C. SPECTRES DE RMN.

1°/ *Spectre de la furo [2,3-d] pyridazine*. Le spectre de RMN de la furo [2,3-d] pyridazine effectué dans le chloroforme deutérié présente des signaux à 8,04 et 7,06 ppm attribués aux protons furanniques H_2 et H_3 et des signaux à 9,65 et 9,57 ppm correspondants aux protons diaziniques H_4 et H_7 (Tableau 30). La comparaison avec les déplacements chimiques des protons α et β furanniques qui sont respectivement à 6,42 et 7,49 ppm dans le chloroforme deutérié et celui des protons 3 et 6 de la pyridazine qui sont à 9,17 ppm selon Elvidge et Ralph (89) laisse apparaître un déplacement vers les champs faibles de tous les

signaux de la molécule. Ce déblindage est dû à un effet de cycle provoqué par l'accolement des deux noyaux aromatiques.

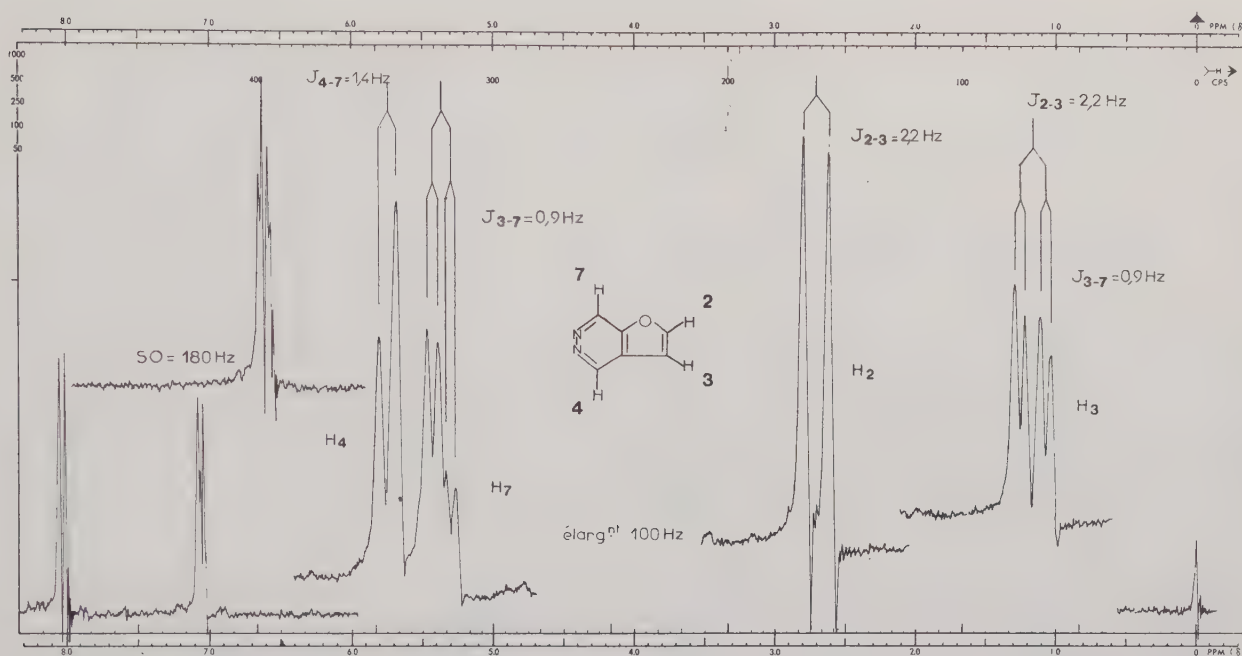


Figure 12

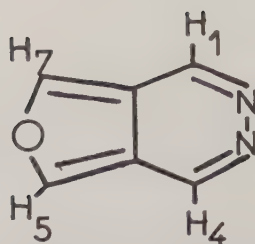
Le spectre de la furo [2,3-d] pyridazine se décompose en deux systèmes A B, le premier pour les protons 2 et 3 avec un couplage de 2,2 Hz proche de celui observé entre les protons α et β du furanne, le second pour les protons 4 et 7 avec une constante de couplage de 1,4 Hz. De plus, on observe un couplage entre les protons 3 et 7 de 0,9 Hz, alors qu'il n'y a pas de couplage entre les protons 2 et 6.

L'attribution de ces signaux et des constantes de couplage a été obtenue grâce à l'examen des spectres de quelques dérivés de la furo [2,3-d] pyridazine. (Tableau 30).

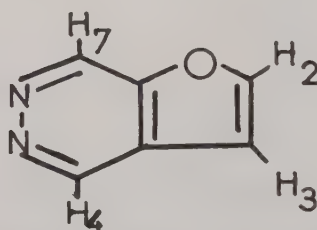
a) Le spectre de la dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine présente deux doublets à 7,08 et 8,07 ppm dont la constante de couplage est de 2,1 Hz ; ces signaux ne peuvent correspondre qu'au système A B furannique.

b) Le spectre de la méthyl-2 furo [2,3-d] pyridazine fait disparaître le système A B furannique, mais, par contre, permet de retrouver le système A B diazinique. On observe, en effet, en plus du pic méthyle à 2,60 ppm, un signal à 6,57 ppm correspondant au

TABLEAU XXX



	N^{os}	H_1	H_4	H_5	H_7
Furo [3,4 d] pyridazine	13	9,29	9,29	8,31	8,31
dichloro 14 Furo [3,4 d] Pyridazine	145			8,35	8,35



	N^{os}	H_2	H_3	H_4	H_7	J
Furo [3,4 d] pyridazine	12	8,04 (D)	7,06 (Q)	9,65 (D)	9,57 (Q)	$J_{H_2, H_3} = 2,20$ Hz $J_{H_3, H_7} = 0,90$ Hz $J_{H_4, H_7} = 1,40$ Hz
dichloro 4,7 Furo [2,3 d] pyridazine	95	807 (D)	708 (D)			$J_{H_2, H_3} = 2,10$ Hz
methyl-2 Furo [2,3 d] pyridazine	102		6,57 (M)	9,45 (D)	9,38 (Q)	$J_{H_4, H_7} = 1,40$ Hz $J_{H_3, H_7} = 0,90$ Hz $J_{CH_3, H_3} = 1,04$ Hz
chloro-7 Furo [2,3 d] pyridazine	96	7,89 (D)	6,98 (D)	9,39 (S)		$J_{H_2, H_3} = 2,25$ Hz
chloro 4 Furo [2,3 d] pyridazine	140	7,92 (D)	6,98 (Q)		9,41 (D)	$J_{H_2, H_3} = 2,15$ Hz $J_{H_3, H_7} = 0,90$ Hz

proton furannique H_3 et deux signaux à 9,38 et 9,45 ppm qui représentent les 2 protons de la pyridazine. La structure fine de ces deux derniers signaux laisse apparaître un couplage entre les deux protons diaziniques de 1,4 Hz, mais de plus, un couplage de 0,9 Hz entre le proton furannique et l'un des deux protons diaziniques.

L'examen des spectres de la chloro-4 et de la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine permet d'identifier ce couplage intercycle. Dans le spectre de la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine, le proton diazinique H_4 est un singulet et les protons H_2 et H_3 deux doublets avec une constante $J = 2,25$ Hz.

Alors que dans le spectre de la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine, le proton diazinique H_7 est un doublet et le proton H_3 un quadruplet.

Nous pouvons attribuer la constante de 0,90 Hz au couplage entre les protons H_3 et H_7 .

On peut remarquer que ce couplage lointain, déjà identifié dans d'autres systèmes bicycliques et en particulier dans la thiénoypyridazine (1) correspond bien aux conditions posées par Elvidge et Forter pour son existence, c'est-à-dire une disposition trans-trans coplanaire des protons couplés.

Il est important de noter que l'existence de ces différents couplages entre les protons des deux cycles est une méthode indiscutable de détermination de la structure des dérivés de substitution des furo [2,3-d] pyridazines. En effet, à chaque position de substitution sur les deux cycles, va correspondre la présence ou l'absence de couplages caractéristiques.

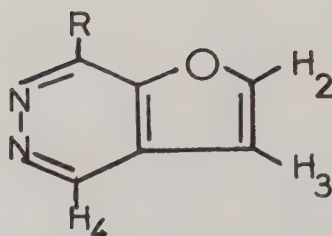
2/ *Spectre de la furo [3,4-d] pyridazine.* La furo [3,4-d] pyridazine, du fait de la symétrie de la molécule présente un signal à 8,31 ppm correspondant aux deux protons furanniques et un signal à 9,29 ppm correspondant aux deux protons diaziniques.

L'attribution des pics se fait par comparaison du spectre de la furo [3,4-d] pyridazine avec celui de son dérivé dichloré : la dichloro-1,4 furo [3,4-d] pyridazine qui ne présente qu'un seul signal à 8,35 ppm correspondant aux deux protons furanniques. (Tableau 30).

La position de ces signaux est en bonne concordance avec la structure électronique proposée pour la furo [3,4-d] pyridazine : en effet, le déblindage des protons diaziniques est très faible 0,12 ppm alors que celui des deux protons furanniques est de 0,91 ppm ; il est attribuable à l'effet de cycle de la pyridazine, mais aussi à la diminution de densité électronique à leur niveau en rapport avec un pourcentage important des formes mésomères b et c.

3/ *Spectres de RMN de furo [2,3-d] pyridazines substituées.* Une étude en RMN de thiénoypyridazines substituées sur le cycle pyridazinique a permis à Roques (1) de vérifier qu'il existait une relation entre les déplacements chimiques des différents protons des deux

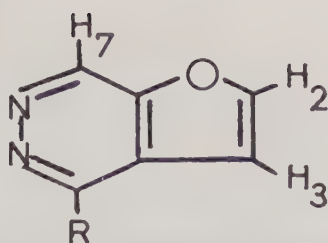
TABLEAU XXXI



R	N ^{os}	H ₂		H ₃		H ₄	
		δ_{H_2}	$\Delta \delta$	δ_{H_3}	$\Delta \delta$	δ_{H_4}	$\Delta \delta$
H	12	8,04		7,06		9,65	
CH ₃	98	7,82	-0,22	6,89	-0,17	9,36	-0,29
Cl	96	7,89	-0,15	6,98	-0,08	9,39	-0,26
OCH ₃	150	7,80	-0,24	6,87	-0,19	9,17	-0,48
OC ₆ H ₅	151	7,90	-0,14	6,96	-0,10	9,31	-0,34
N(C ₂ H ₅) ₂	152	7,76	-0,28	6,81	-0,25	8,86	-0,79
SCH ₂ COCH ₂ CH ₃	158	7,79	-0,25	6,86	-0,20	9,28	-0,37

Déplacements chimiques et différence ($\Delta \delta$) entre les déplacements chimiques des protons de la furo[2,3-d]pyridazine et de furo[2,3-d]pyridazines substituées en 7. (CDCl₃)

TABLEAU XXXII



R	N ^{os}	δ_{H_2}	$\Delta\delta_{H_2}$	δ_{H_3}	$\Delta\delta$	δ_{H_7}	$\Delta\delta$
H	12	8,04		7,06		9,57	
CH ₃	99	7,84	-0,20	6,89	-0,17	9,36	-0,21
C ₂ H ₅	100	8,00	-0,04	7,02	-0,04	9,40	-0,17
Cl	140	7,92	-0,12	6,98	-0,08	9,41	-0,16
OCH ₃	161	7,72	-0,32	6,87	-0,19	9,14	-0,43
OC ₂ H ₅	162	7,86	-0,18	6,98	-0,08	9,24	-0,34
OC ₆ H ₅	163	7,79	-0,25	6,83	-0,23	9,24	-0,33
N(C ₂ H ₅) ₂	164	7,74	-0,30	6,84	-0,22	8,93	-0,64
	165	7,67	-0,37	6,90	-0,16	8,89	-0,68
SCH ₂ COCH ₂ CH ₃	168	7,76	-0,28	6,82	-0,24	9,18	-0,39

Déplacements chimiques et différence ($\Delta\delta$) entre les déplacements chimiques des protons de la furo[2,3-d]pyridazine et de furo[2,3-d]pyridazines substituées en 4 (CDCl₃).

cycles accolés et la nature des substituants introduits. Il avait en particulier constaté :

a) que les substituants donneurs déplacent tous les protons vers les champs forts et que dans ce cas, le proton le plus influencé est le proton diazinique ;

b) que les substituants accepteurs déplacent tous les protons vers les champs faibles et que, dans ce cas, ce sont les protons thiophéniques les plus influencés.

Une étude du même type sur les furo [2,3-d] pyridazines nous a permis de vérifier ces constatations : en effet, les substituants donneurs introduits en 4 ou en 7 sur la furo [2,3-d] pyridazine exercent une influence sur tous les protons hétérocycliques.

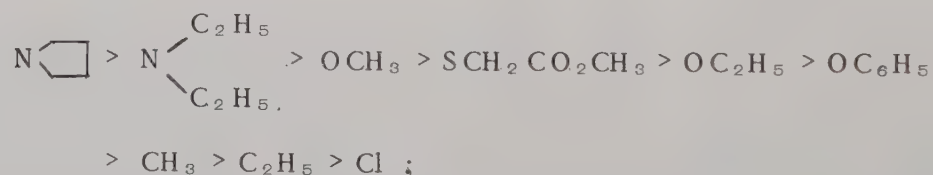
L'examen des tableaux 31 et 32 où sont relevés les déplacements chimiques de furo [2,3-d] pyridazines substitués en 4 ou en 7 et les différences de déplacements chimiques $\Delta \delta$ avec ceux des protons de l'hétérocycle fondamental fait ressortir les éléments suivants :

a) les protons pyridaziniques sont plus fortement déplacés vers les champs forts que les protons furanniques ;

b) dans les furo [2,3-d] pyridazines substituées en 4 les influences subies par les protons de l'hétérocycle se classent dans l'ordre suivant : $H_7 > H_2 > H_3$;

c) dans les furo [2,3-d] pyridazines substituées en 7, les influences subies par les protons de l'hétérocycle se classent dans l'ordre : $H_4 > H_2 > H_8$;

d) les groupements donneurs peuvent être classés d'après l'influence qu'ils exercent sur les déplacements chimiques des protons de l'hétérocycle. On obtient l'ordre suivant :



e) le blindage important du proton diazinique H_7 sous l'influence de substituants donneurs placés en 4, indique l'augmentation de densité électronique à ce niveau et rend compte du blocage des attaques nucléophiles des dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazines au stade de monosubstitution en 4.

Troisième Partie

ETUDE DES OXODIHYDROFUROPYRIDAZINES ET DES
DIOXOTETRAHYDROFUROPYRIDAZINES .

Les furopyridazines ne se prêtant pas à des réactions de substitution directe, nous avons préparé des oxodihydrofuropyridazines et des dioxotétrahydrofuropyridazines qui, transformées par l'oxychlorure de phosphore en chloro- et dichloro- furopyridazines permettent l'introduction de divers substituants sur le cycle pyridazinique .

D'autre part, l'attaque des oxodihydrofuropyridazines par des réactifs électrophiles permet d'obtenir des dérivés de substitution sur l'azote .

I — PREPARATION DES DIOXOTETRAHYDROFUROPYRIDAZINES .

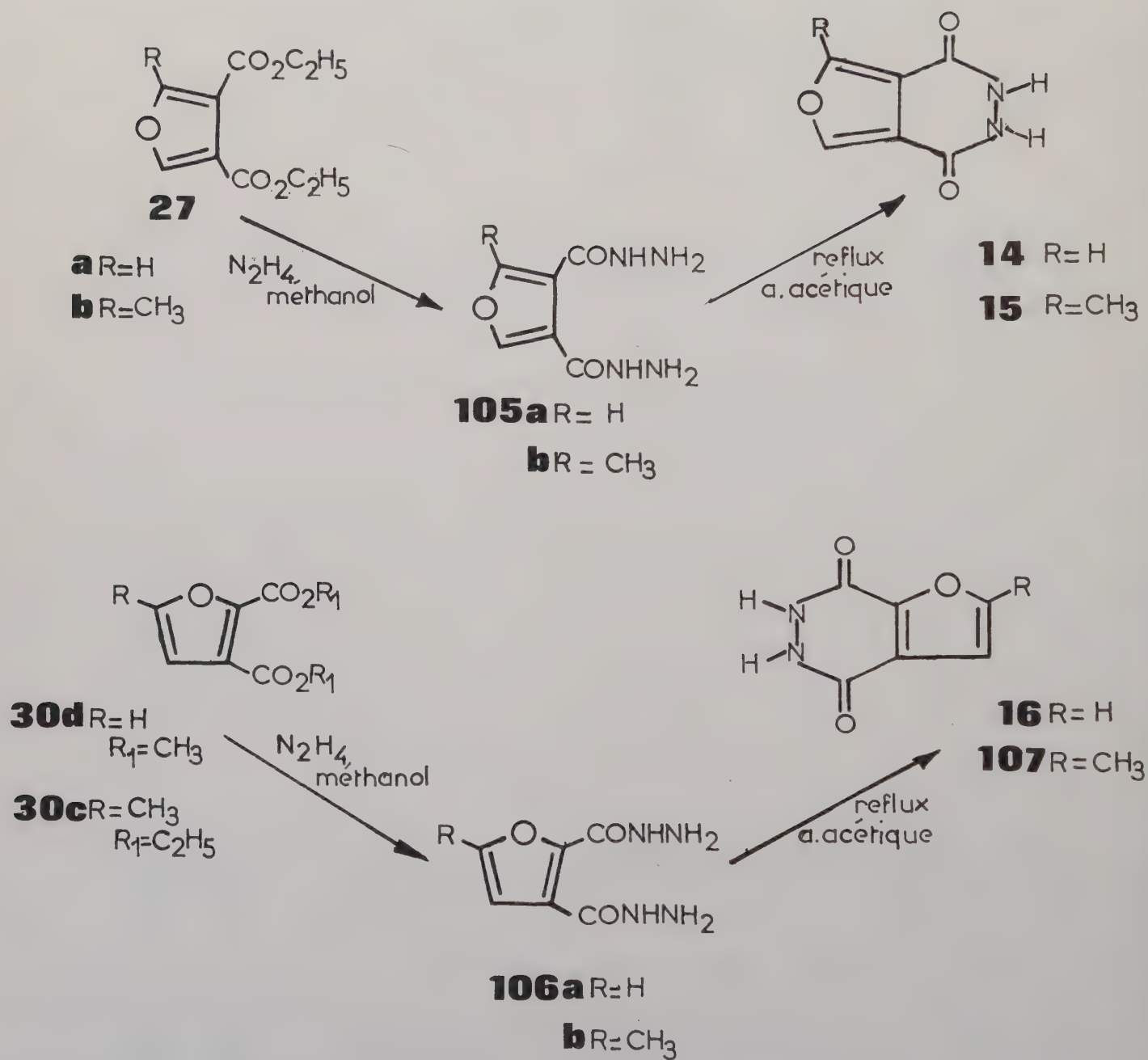
Jones (21) a écrit la préparation de la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [3,4-d] pyridazine **14** , de la méthyl-7 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [3,4-d] pyridazine **15** et de la méthyl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazine **16** . Elles sont obtenues par chauffage à reflux avec l'hydrazine des dicarbéthoxy-3,4 furanne **27 a** , méthyl-2 dicarbéthoxy-3,4 furanne **27 b** et méthyl-5 dicarbéthoxy-2,3 furanne **30 c** en solution dans le méthanol, Jones isole intermédiairement les dihydrazides correspondants **105 a** , **105 b** , **106 b** , qu'il cyclise par chauffage dans l'acide chlorhydrique 2 N . Nous avons amélioré ces réactions en effectuant la cyclisation par chauffage à reflux dans l'acide acétique .

Cette technique a été suivie pour préparer la dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazine **107** qui était encore inconnue. On fait agir l'hydrazine sur une solution méthanolique du dicarbométhoxy-2,3 furanne, on obtient alors le dihydrazide **106 a** . La cyclisation est effectuée également par chauffage dans l'acide acétique. (Tableau 33) .

II — PREPARATION DES OXODIHYDROFUROPYRIDAZINES .

Elles sont préparées par une méthode analogue, c'est-à-dire par cyclisation d'acides aldéhydes ou d'esters aldéhydes avec l'hydrazine. On obtient ainsi l'oxo-1 dihydro-1,2 furo [3,4-d] pyridazine **108** à partir du carboxy-3 formyl-4 furanne **66** , l'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine **109** à partir du formyl-2 carboxy-3 furanne et l'oxo-7 dihydro-6,7 furo

TABLEAU XXXIII



[2,3-d] pyridazine 110 à partir du carboxy-2 formyl-3 furanne 82 ou de son ester méthylique 92. Ces cyclisations s'effectuent par l'intermédiaire d'hydrazones formées par chauffage des acides aldéhydes avec l'hydrate d'hydrazine, en solution dans le méthanol ; un reflux dans l'acide acétique provoque ensuite la fermeture du cycle diazinique. La condensation préférentielle de l'hydrazine sur les groupements formylés est montrée au cours de la synthèse de la carbométhoxy-3 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 112 à partir du formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne 35 c. Après réaction à température ambiante avec l'hydrazine, on isole l'hydrazone 111 qui est ensuite cyclisée par chauffage à reflux dans l'acide acétique. (Tableau 34).

L'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 109 est accessible également par déshalogénéation catalytique en présence de charbon palladié de l'oxo-4 dihydro-4,5 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine 113 dont la préparation sera étudiée plus loin. Cependant, il faut noter que cette déshalogénéation, bien qu'effectuée à température et pression ordinaire est accompagnée d'une hydrogénation plus ou moins importante du cycle furannique.

Pour obtenir des oxodihydrofuro [2,3-d] pyridazine N-substituées, nous avons fait agir le formyl-2 carboxy-3 furanne 85 et le formyl-3 carbométhoxy-2 furanne 92 sur des hydrazines substituées. La méthylhydrazine a ainsi permis la synthèse de l'oxo-4 dihydro-4,5 méthyl-4 furo [2,3-d] pyridazine 114 et de l'oxo-7 méthyl-6 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 118 à partir des dérivés 85 et 92. De même, la β -hydroxyéthylhydrazine condensée sur le formyl-2 carboxy-3 furanne et sur le carbométhoxy-2 formyl-3 furanne 92 conduit à l'oxo-4 dihydro-4,5 β -hydroxyéthyl-5 furo [2,3-d] pyridazine 115 et à l'oxo-7 dihydro-6,7 β -hydroxyéthyl-6' furo [2,3-d] pyridazine 119. Chacune de ces réactions s'effectue comme les précédentes en deux étapes : formation de l'hydrazone intermédiaire, puis cyclisation par chauffage dans l'acide acétique.

Par action de la phénylhydrazine sur les composés 85 et 92 on obtient aisément les phénylhydrazones correspondantes 116 et 120, mais le reflux dans l'acide acétique n'est pas suffisant pour provoquer la fermeture du cycle : l'oxo-4 dihydro-4,5 phényl-5 furo [2,3-d] pyridazine 117 n'a pu être préparée que par chauffage de l'hydrazone à 200° sous pression réduite. (Tableau 35).

Il faut remarquer que ces cyclisations de phénylhydrazones sont souvent plus difficiles que celles d'hydrazones aliphatiques (90).

Ceci pourrait être expliqué par la conjugaison de tout le système à laquelle participe le doublet libre de l'azote lié au noyau benzénique. Cette participation rendrait alors difficile l'attaque du carbone positif du carbonyle par le doublet de l'azote ; de plus, la cyclisation est certainement d'autant plus difficile qu'elle aboutit à un ensemble dont la structure bicyclique est moins conjuguée que le composé initial.

TABLEAU XXXIV

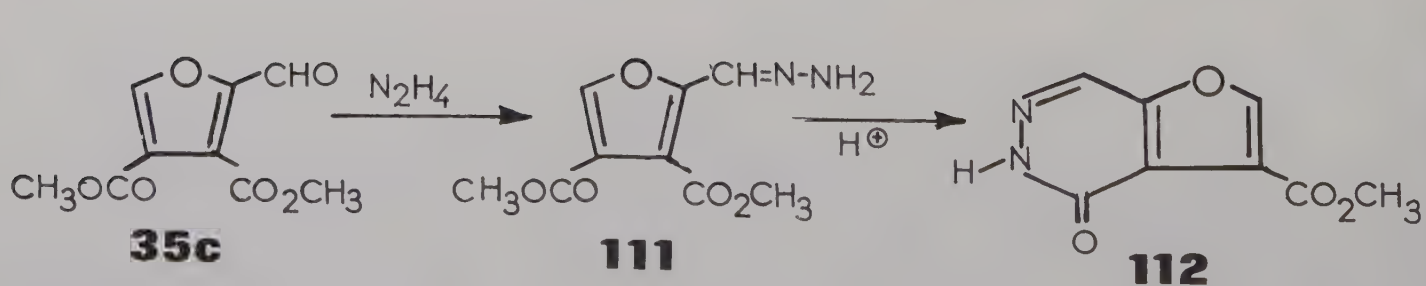
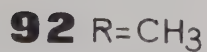
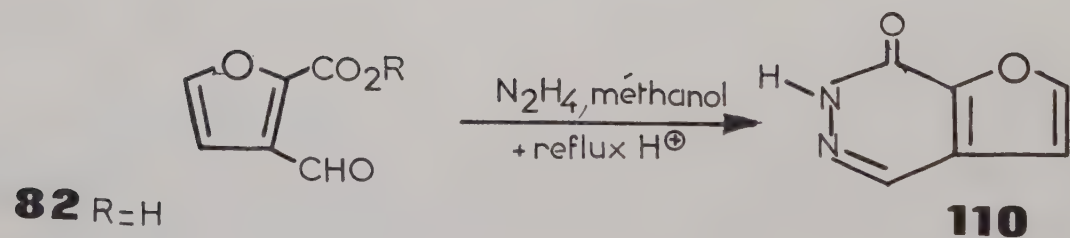
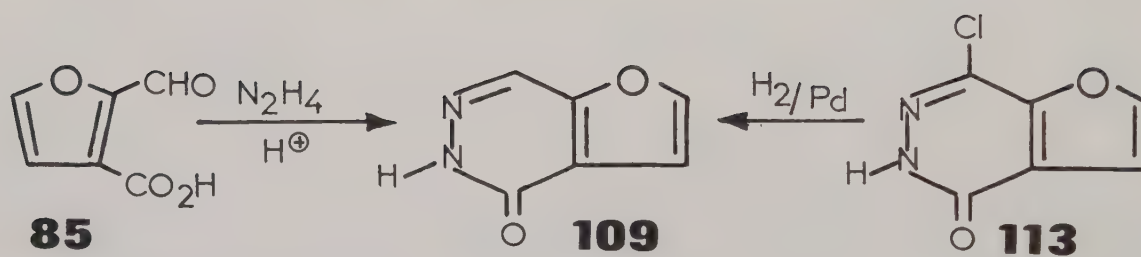
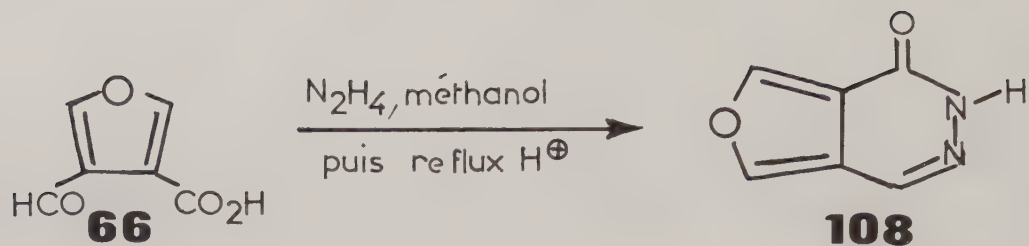
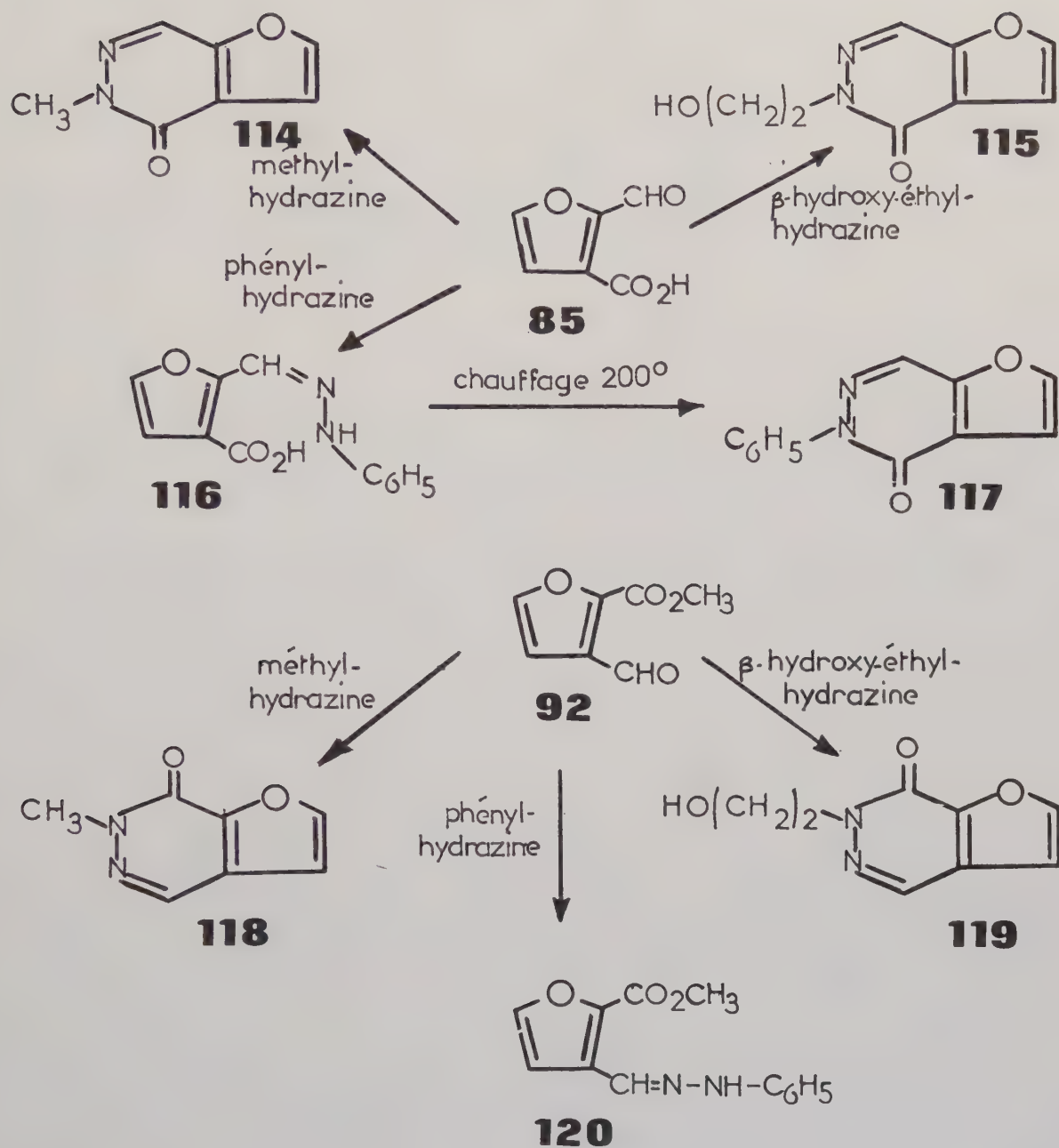
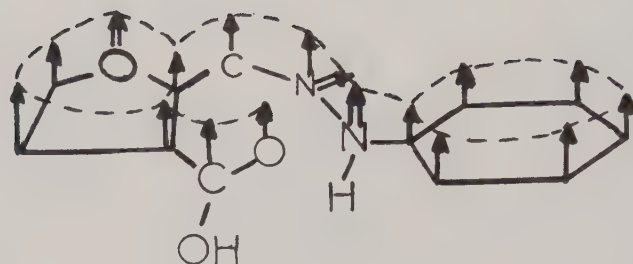


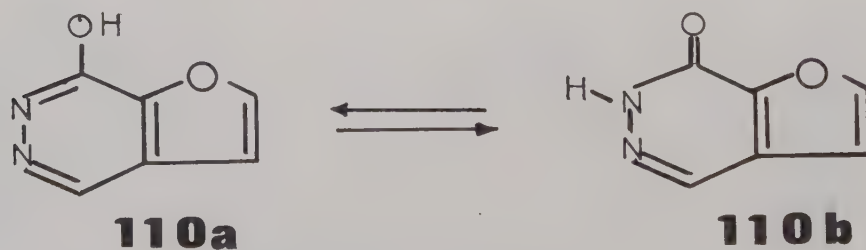
TABLEAU XXXV





III - ETUDE PHYSIQUE DES OXODIHYDROFURO [2,3-d] PYRIDAZINES .

Les oxodihydrofurôpyridazines **109** et **110** présentent la tautomérie lactame-lactime et existent sous les formes hydroxy et oxo : ainsi l'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine existe sous les formes **110 a** et **110 b**. Cette tautomérie a été examinée en infrarouge, UV et RMN .



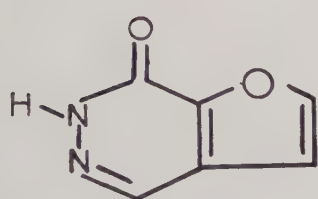
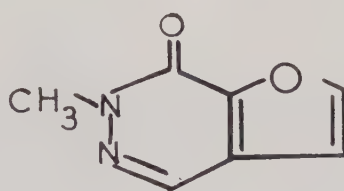
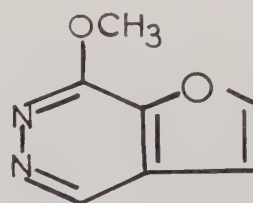
1/ *Spectres IR* . Les spectres IR des oxodihydrofurôpyridazines, faits à l'état solide dans le nujol ou en KBr présentent des bandes carbonyles intenses vers 1680 cm^{-1} ainsi que des bandes NH entre 3150 et 3300 cm^{-1} .

De même les spectres IR des dérivés N-substitués présentent une forte bande d'absorption vers 1680 cm^{-1} qui n'apparaît pas dans les dérivés O-substitués .

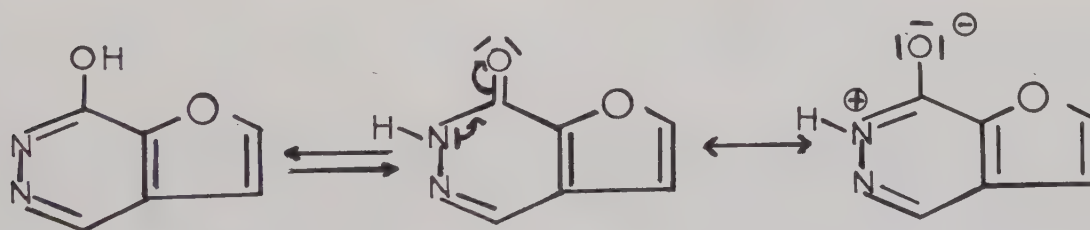
D'autre part, les points de fusion élevés et la faible solubilité dans les solvants usuels des oxodihydrofuro-pyridazines font admettre l'existence de liaisons hydrogène intermoléculaires qui stabilisent la forme lactame.

2/ *Spectres UV*. Pour étudier la tautomérie lactame-lactime des oxodihydrofuro-pyridazines nous avons repris la technique décrite par Albert (91) pour des composés hétérocycliques azotés et qui est utilisée de façon classique dans l'étude des tautoméries.

On a comparé en milieu neutre, acide et alcalin, les spectres UV de l'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **110**, de la méthyl-6 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **118** et de la méthoxy-7 furo [2,3-d] pyridazine **150**.

**110****118****150**

a) *Milieu neutre*. En milieu aqueux neutre, l'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **110** peut exister sous la forme hydroxy **110 a** ou sous la forme amide cyclique **110 b** stabilisée par résonance par la forme bisonique **110 c**.

**110a****110b****110c**

La comparaison entre les spectres UV des composés **110**, **118** et **150** en solution aqueuse neutre laisse apparaître une très grande ressemblance entre l'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine et son dérivé N-méthylé. Par contre, le spectre de la méthoxy-7 furo [2,3-d] pyridazine est très différent.

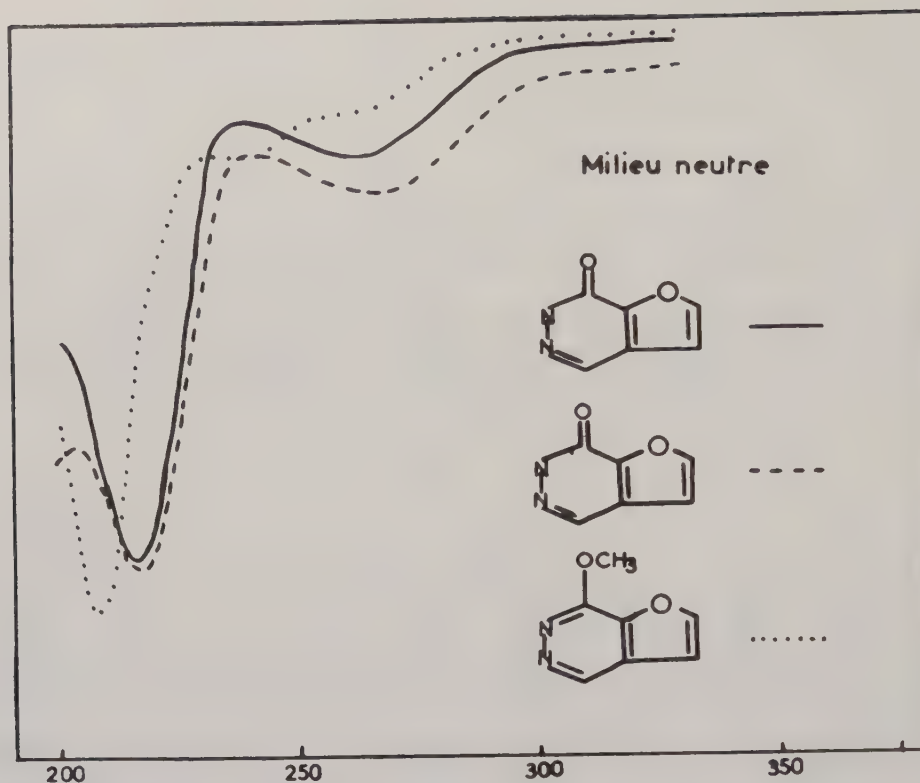
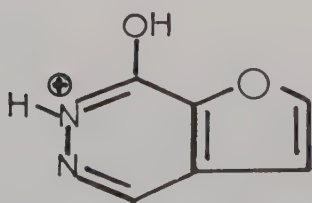
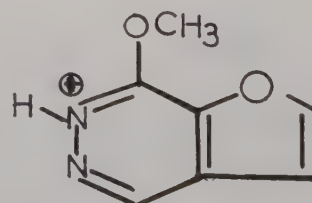


Figure 13.

b) **Milieu acide** . En milieu acide on observe une protonation des oxodihydrofuro-pyridazines ; elle peut prendre place, soit sur l'atome d'oxygène, soit sur l'atome d'azote.

Les spectres UV de l'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **110** et de la méthoxy-7 furo [2,3-d] pyridazine **150** en solution dans l'acide sulfurique 10 N sont pratiquement identiques .

On conclue donc à la protonation sur l'atome d'oxygène avec déplacement de la forme amide cyclique vers la forme cationique **110 d** .

**110d****150b**

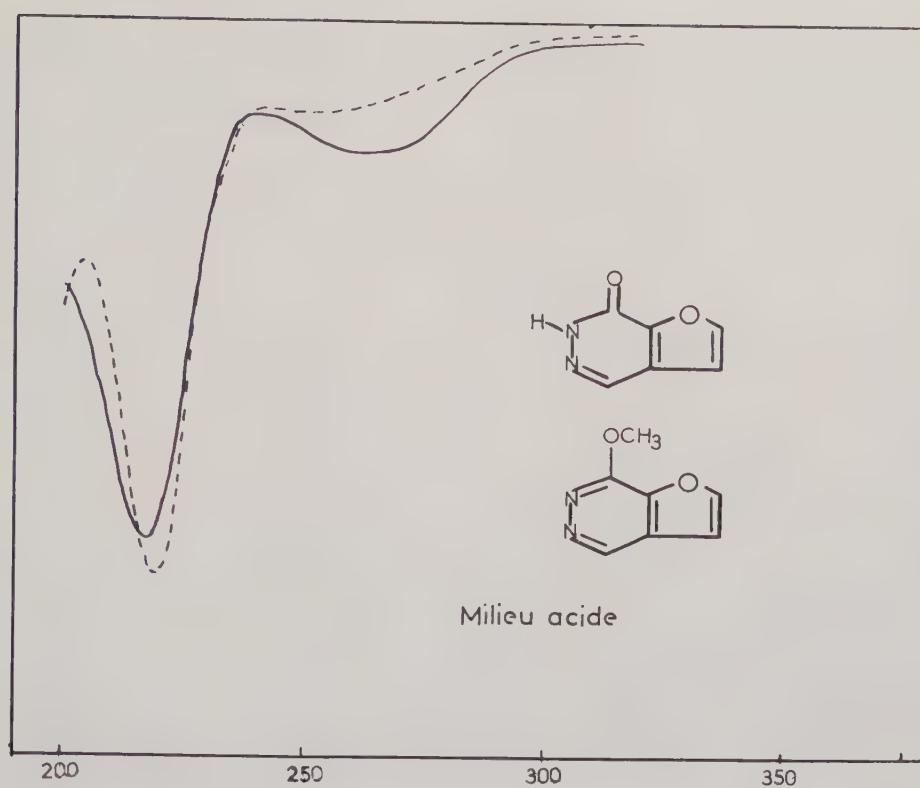
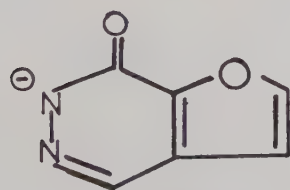
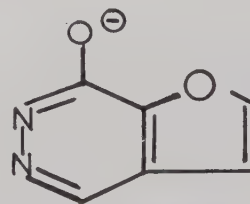


Figure 14.

c) En milieu alcalin . En milieu alcalin , l'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 110 peut conduire à 2 types d'anions 110 e' et 110 f .

**110e****110f**

Le spectre du dérivé 110 effectué en solution aqueuse de soude N n'est pratiquement pas modifié par rapport à celui obtenu en milieu neutre. La forme 110 e est donc très prépondérante.

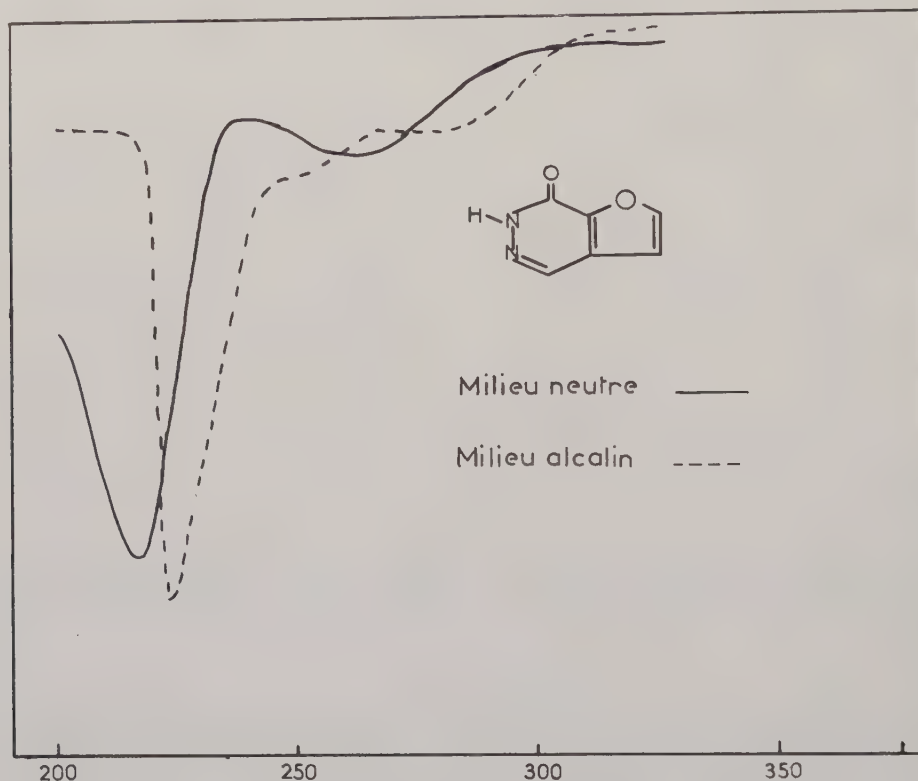


Figure 15.

On peut donc conclure que les furopyridazones seront en milieu neutre presque exclusivement sous la forme amide cyclique, qu'en milieu alcalin elles réagiront sous la forme anionique 110 e et conduiront alors à des dérivés de N-substitutions ; par contre, en milieu acide, il y aura déplacement vers la forme cationique 110 d.

3/ *Spectres de RMN* . Cette étude a porté :

- a) sur les spectres de RMN des oxodihydrofuropyridazines et de leurs dérivés N-méthylés et O-méthylés, ce qui permet de compléter l'étude de la tautomérie lactame-lactime ;
- b) sur l'influence de la nature des substituants dans des dérivés N-substitués sur le déplacement chimique des protons du cycle, et plus particulièrement, du proton pyridazinique ;
- c) sur l'influence au niveau du proton diazinique de substituants placés sur le cycle furannique ou de modification du cycle furannique.

Les spectres de RMN du composé **110** et de ses dérivés O-méthylé **150** et N-méthylé **118** ont été effectués dans le DMSO deutérié . On note un important blindage du proton diazinique H_4 dans la furopyridazone et dans son dérivé N-méthylé par rapport au dérivé O-méthylé (figure 16) .

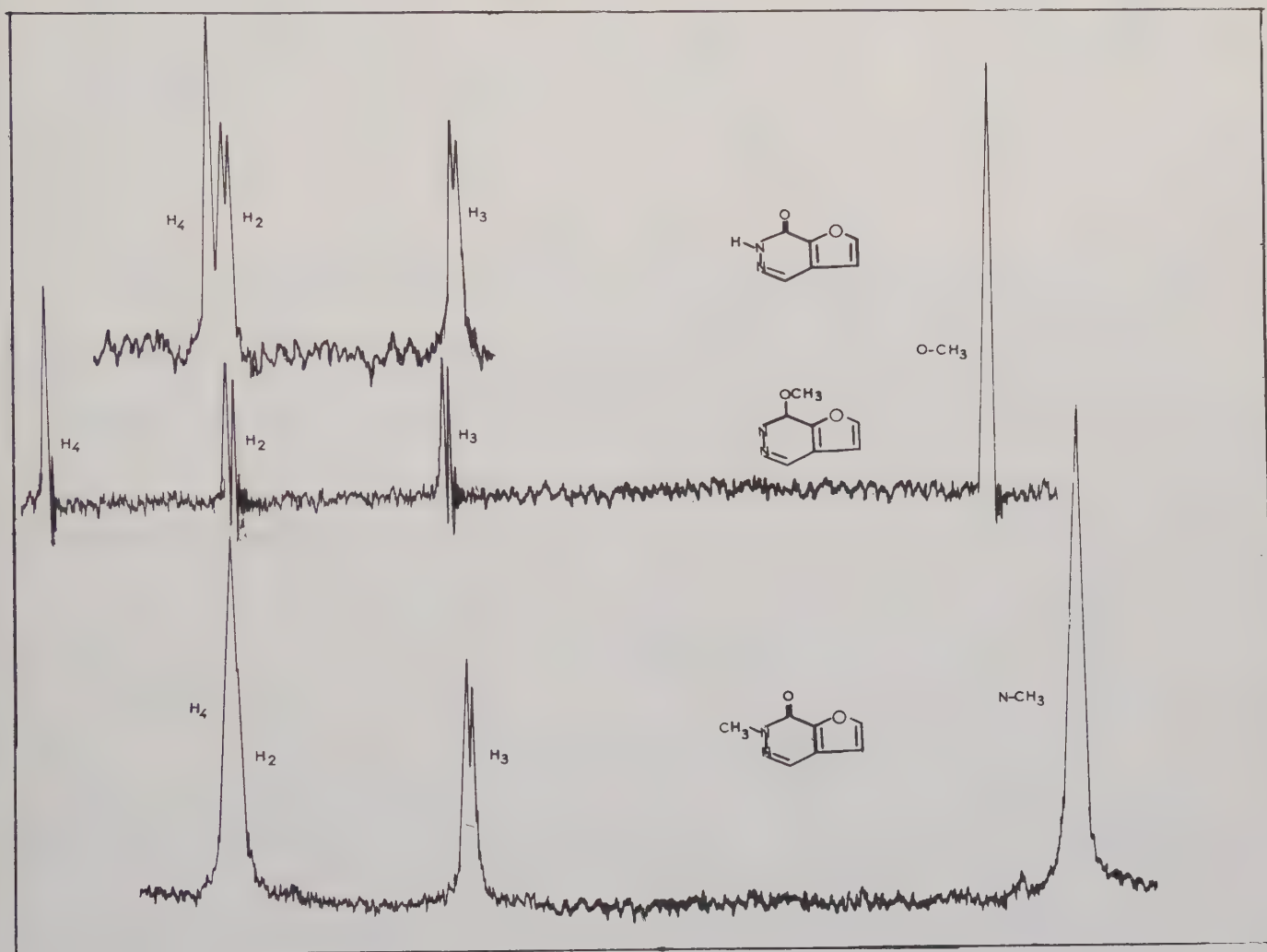
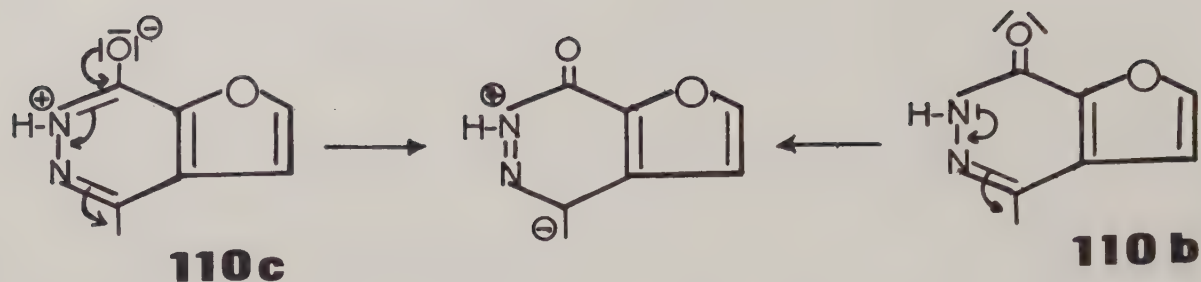


Figure 16.

Ce blindage pouvait être expliqué, soit par une diminution d'aromaticité provoquée par l'introduction du groupement lactame dans l'hétérocycle, soit par une augmentation de la densité électronique au niveau du proton diazinique . Cette augmentation serait alors due soit à l'effet donneur de l'oxygène négatif si l'on considère la forme bisonique **110 e** , soit à l'effet + M de l'atome d'azote si on considère la forme amide cyclique **100 b** .



Elvidge et Jackman (92) ont montré sur la pyridone-2 que les composés contenant une fonction lactame conservaient un fort caractère aromatique. De plus, Roques (1) a montré dans les thiéno-pyridazones que le déplacement chimique du proton diazinique était sous l'influence de l'effet des substituants, ce qui lui a permis de conclure que le blindage du proton diazinique était provoqué par une augmentation de densité électronique, ce qui apporte une nouvelle preuve du caractère aromatique de ces composés.

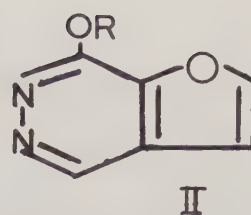
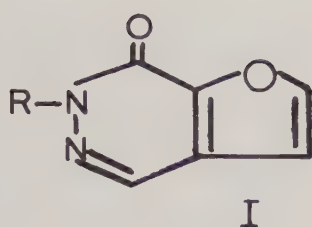
Il faut d'ailleurs noter que l'importance de ce blindage est tel qu'il permet d'attribuer une structure O- ou N- substituée à un composé par simple examen du spectre de RMN (Tableaux 36 et 37). D'autre part, les variations du déplacement chimique du proton diazinique en fonction de la nature du substituant sont beaucoup plus importantes dans le cas des dérivés N-substitués des furo [2,3-d] pyridazones que dans celui des dérivés de la furo [2,3-d] pyridazine. Leur valeur devrait permettre un classement plus précis des effets donneurs ou accepteurs des substituants.

Les tableaux 36 et 37 montrent aussi que l'effet des substituants placés sur la pyridazine se transmet au cycle furannique ; de même, l'effet des substituants placés sur le furanne se transmet sur la pyridazine. Cette bonne délocalisation électronique entre les deux cycles vient confirmer le caractère aromatique de ces composés.

Il faut noter également que l'on retrouve dans le spectre de RMN de l'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine **109** la constante de couplage intercycle $J_{H_3H_7}$, mais celle-ci présente une valeur légèrement plus faible que dans l'hétérocycle fondamental. ($J = 0,70$ Hz).

De même, le spectre de l'oxo-1 dihydro-1,2 furo [3,4-d] pyridazine **108** présente un blindage du proton diazinique et un couplage intercycle entre les protons H_4 et H_7 qui sont séparés par cinq liaisons et ont une disposition trans-trans coplanaire. La valeur de cette constante est ici aussi de $0,70$ Hz.

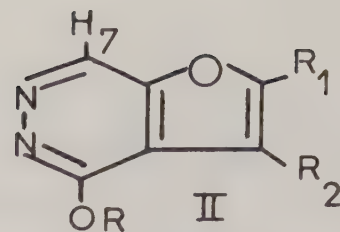
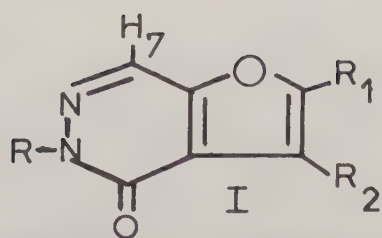
TABLEAU XXXVI



Solvant	R	N ^{os}	Structure	δ_{H_2}	δ_{H_3}	δ_{H_4}	Autres protons
DMSO	H	110	I	8,34	7,11	8,42	
DMSO	CH ₂ OH	133	I	8,26	7,03	8,36	CH ₂ = 5,46 OH = 6,67
DMSO	CH ₂ CO ₂ H	135	I	8,28	7,06	8,39	CH ₂ = 4,89
DMSO	CH ₃	118	I	8,32	7,06	8,32	CH ₃ = 3,81
DMSO	CH ₃	150	II	8,28	7,15	9,27	CH ₃ = 4,23
CDCl ₃	CH ₃	118	I	7,81	6,68	8,10	CH ₃ = 3,88
CDCl ₃	CH ₃	150	II	7,80	6,87	9,17	CH ₃ = 4,30
CDCl ₃	C ₆ H ₅	151	II	7,90	6,96	9,31	C ₆ H ₅ = 7,37

Déplacements chimiques des protons des dérivés O- et N- substitués de l'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine

TABLEAU XXXVII



Solvant	N ^{os}	R	R ₁	R ₂	Structure	δH_2	δH_3	δH_7	δ Autres protons
DMSO	109	H	H	H	I	8,20	7,15	8,55	NH=13,05
—	125	CH ₂ OH	H	H	I	8,20	7,16	8,56	CH ₂ =5,43 OH=6,65
—	161	CH ₃	H	H	II	8,23	7,04	9,30	CH ₃ =4,20
—	163	C ₆ H ₅	H	H	II	8,30	7,04	9,40	C ₆ H ₅ 7,25
—	137	H	Br	H	I	—	7,29	8,45	
—	112	H	H	CO ₂ CH ₃	I	8,54	—	8,79	CH ₃ =3,83
CDCI ₃	122	CH ₂ CH ₃	H	H	I	7,64	7,03	8,20	CH ₂ =5,41 C ₆ H ₅ =7,34
—	161	CH ₃	H	H	II	7,72	6,87	9,14	CH ₃ =4,25
—	162	C ₂ H ₅	H	H	II	7,77	6,90	9,19	CH ₂ =4,75 CH ₃ =1,50
—	163	C ₆ H ₅	H	H	II	7,79	6,83	9,24	C ₆ H ₅ =7,39

Déplacements chimiques des protons des dérivés O- et N- substitués de l'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine

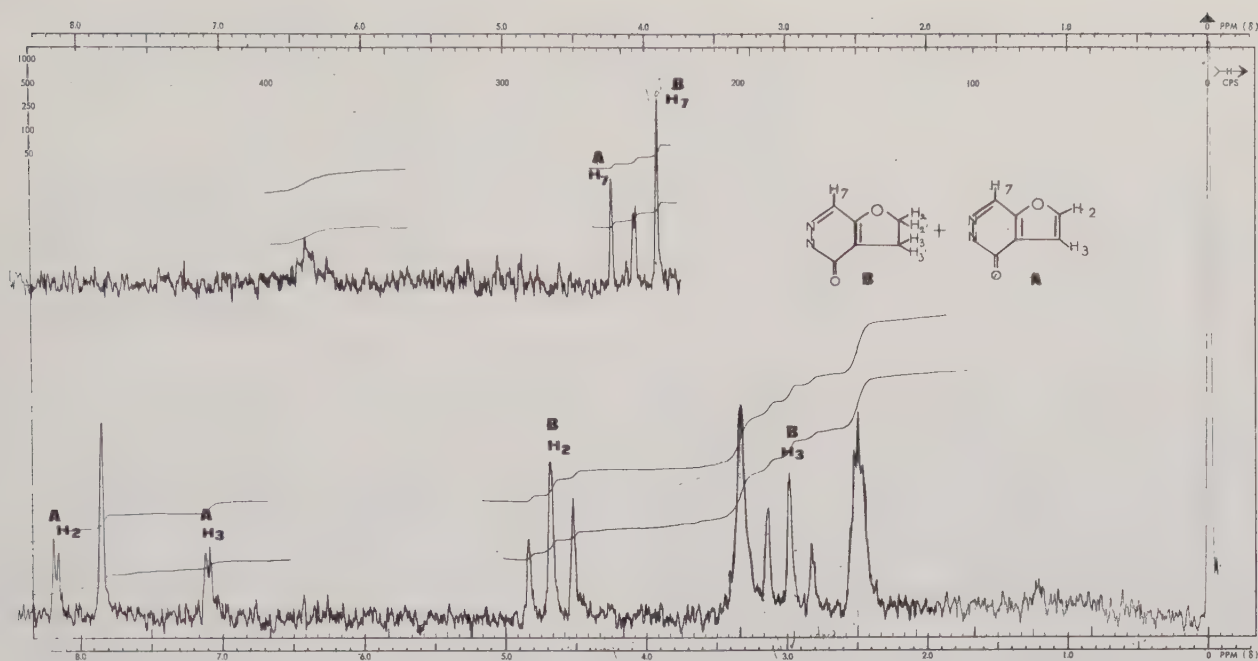


Figure 17

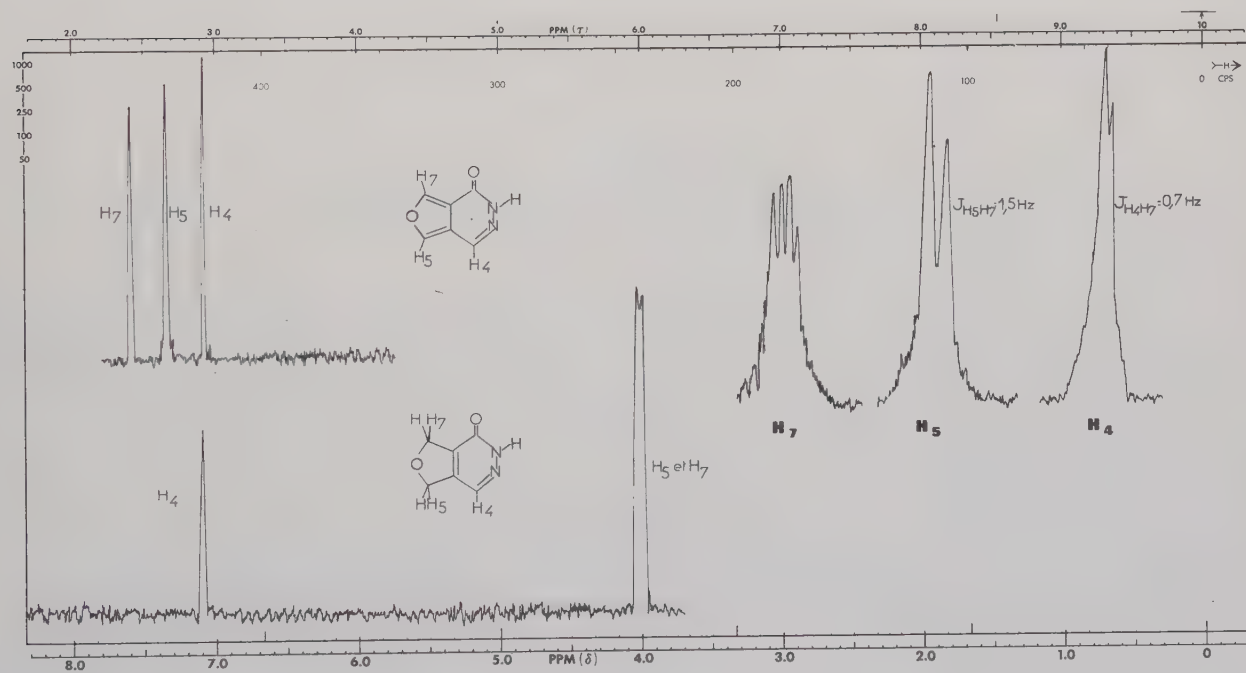


Figure 18 .

Enfin la comparaison des spectres de l'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine **109** et de l'oxo-1 dihydro-1,2 furo [3,4-d] pyridazine **108** et de leurs dérivés hydrogénés **213** et **208** nous permet de compléter l'étude de l'aromaticité de ces composés.

En effet, si on étudie le déplacement chimique du proton H_7 pour la furo [2,3-d] pyridazone **109** ($H_7 = 8,55$ ppm) et pour son dérivé hydrogéné **213** ($H_7 = 7,87$ ppm) on note une différence de 0,68 ppm (figure 17). Cet écart représente l'effet de cycle provoqué par le furanne sur le proton diazinique et rend compte de l'aromaticité du furanne dans le dérivé **109**.

Par contre, si on compare la position du proton diazinique dans l'oxo-1 dihydro-1,2 furo [3,4-d] pyridazone **108** ($H_4 = 8,08$ ppm) et dans son dérivé dihydrogéné **208** ($H_4 = 8,10$ ppm), on constate que l'écart est pratiquement nul (figure 18). Ceci vient confirmer la structure électronique que nous avons proposée pour la furo [3,4-d] pyridazine, c'est-à-dire disparition du caractère aromatique du furanne pour assurer celui de la pyridazine avec prédominance des formes **13 b** et **13 c**.

Enfin les spectres des deux dérivés hydrogénés **208** et **213** montrent la disparition des constantes de couplage intercycles $J_{H_4 H_7}$ provoqués par la non coplanéité des protons dihydrofuranniques et du proton pyridazinique.

IV — REACTIONS DES OXODIHYDROFUROPYRIDAZINES..

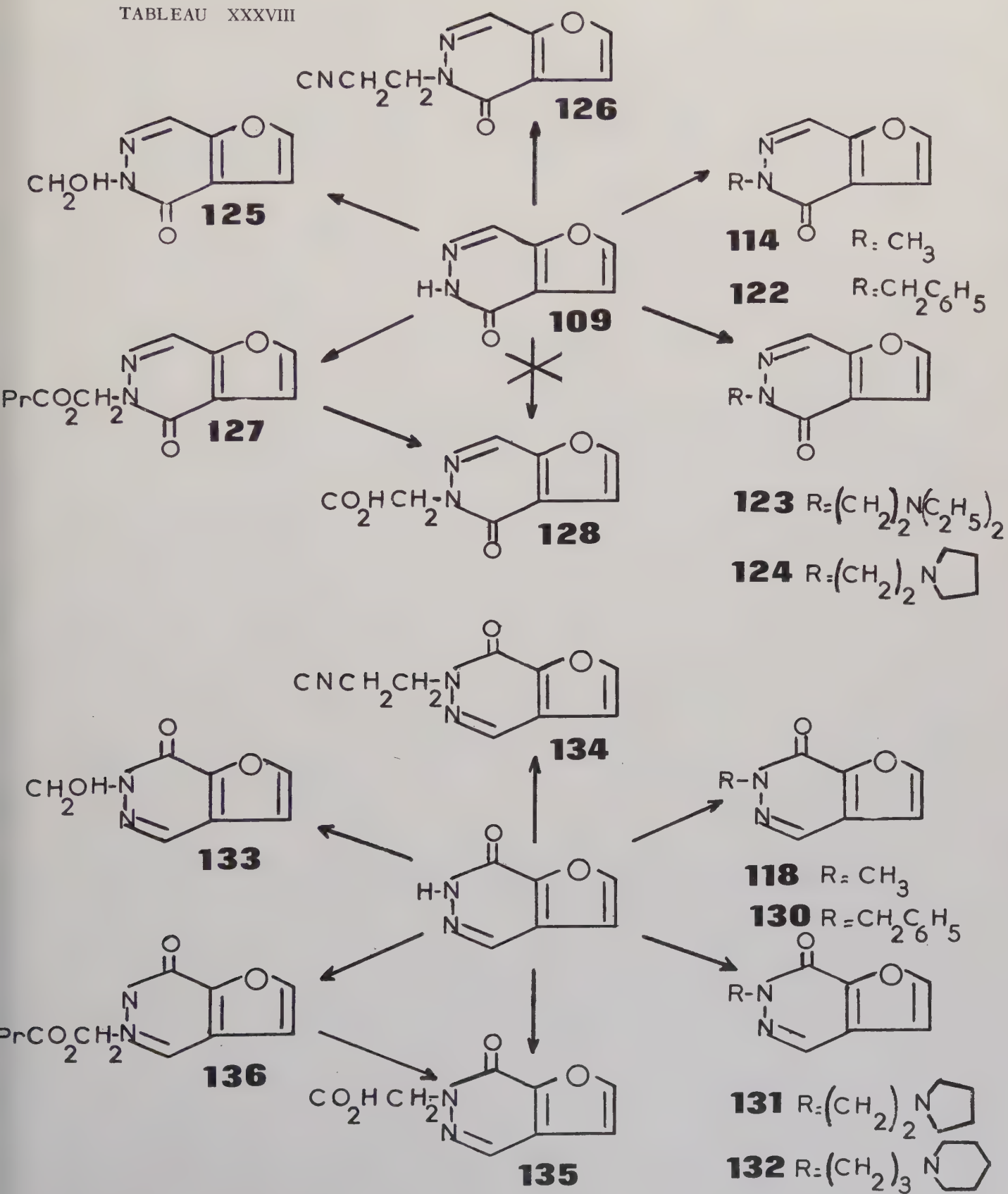
A — Réactions de substitution sur l'azote.

Hormis les réactions de chlorodéhydroxylation qui feront l'objet du chapitre suivant, les oxodihydrofupyridazines se prêtent à des réactions de substitution sur le cycle diazinique ou sur le cycle furannique.

L'étude des pyridazones, phtalazones et thiénopyridazones a montré que ces composés sont en mesure de donner des dérivés N- et O- substitués, avec une beaucoup plus forte proportion de N- dérivés; de plus, la proportion de N- dérivés est d'autant plus grande que le système est moins aromatique et enfin la stabilité des dérivés O- substitués décroît avec la diminution de l'aromaticité.

Une étude de Beak, Bonham et Lee (93) sur les différences d'énergie entre les isomères O- méthylés et N- méthylés de quelques hétérocycles hexagonaux azotés a montré que dans tous les cas les dérivés N-méthylés sont plus stables, mais que la différence de stabilité, qui est importante pour les systèmes non aromatiques, devient faible pour les systèmes aromatiques.

TABLEAU XXXVIII



Dans le cas des furopyridazones dont le caractère aromatique est moins marqué que celui des thiényridazones, on observe uniquement des N- substitutions .

On a ainsi obtenu en présence d'éthylate de sodium par action de réactifs électrophiles des furopyridazones substituées à l'azote. Le sulfate de diméthyle et le chlorure de benzyle réagissent sur les oxo-4 dihydro-4,5 et oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazines 109 et 110 pour former les dérivés N- méthylés et N- benzylés correspondants 121 , 122, 129 et 130 .

Dans les mêmes conditions, les chlorures d'amino alcools tels que le chlorure de β ,N,N-diéthylamino éthyle, le chlorure de β ,N-pyrrolydino éthyle et le chlorure de γ ,N-piperidino propyle conduisent aux dérivés 123 , 124 , 131 et 132 . (Tableau 38) .

Des réactions d'addition sur l'azote sont également possibles par action du méthanol ou de l'acrylonitrile, on obtient respectivement les composés 125 , 126 , 133 et 134 .

L'examen des spectres IR de chacun de ces composés permet de leur attribuer une structure lactamique . En effet ils présentent tous une bande carbonyle intense entre 1670 et 1700 cm^{-1} .

Au cours de ces réactions, on a observé un comportement équivalent des oxo-4 dihydro-4,5 et oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazines . Par contre, l'action de l'acide monochloracétique en présence de soude 2 N est différente . L'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 110 conduit à l'acide (oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazinyl-6) acétique 135, alors que l'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 109 est complètement décomposée . L'acide (oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazinyl-5) acétique 128 a cependant pu être obtenu par une voie détournée . Le chauffage au reflux du dérivé 109 avec le monochloracétate d'éthyle dans le propanol anhydre en présence de sodium fournit l'ester n-propylique 127 de l'acide 128 par fixation du groupement carbéthoxy-méthyle puis transestérification . La saponification de cet ester par une solution aqueuse de soude 2 N conduit à l'acide 128 . Cette technique a permis aussi de préparer l'acide 135 par l'intermédiaire de son ester propylique 136 . (Tableau 38) .

B - Substitutions électrophiles des oxodihydrofuropyridazines .

Les essais d'attaque électrophile des oxodihydrofuropyridazines ont en général échoué. Seule la bromation de l'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine par le brome en milieu acétique a pu être observée . La bromation s'effectue sur le sommet α libre du furanne . La position de cette substitution a été prouvée par l'examen du spectre de RMN du bromo-2 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 137 . En effet , la présence du couplage intercycle ($J_{H_3 H_7} = 0,70 \text{ Hz}$) permet d'affirmer la structure de ce composé .

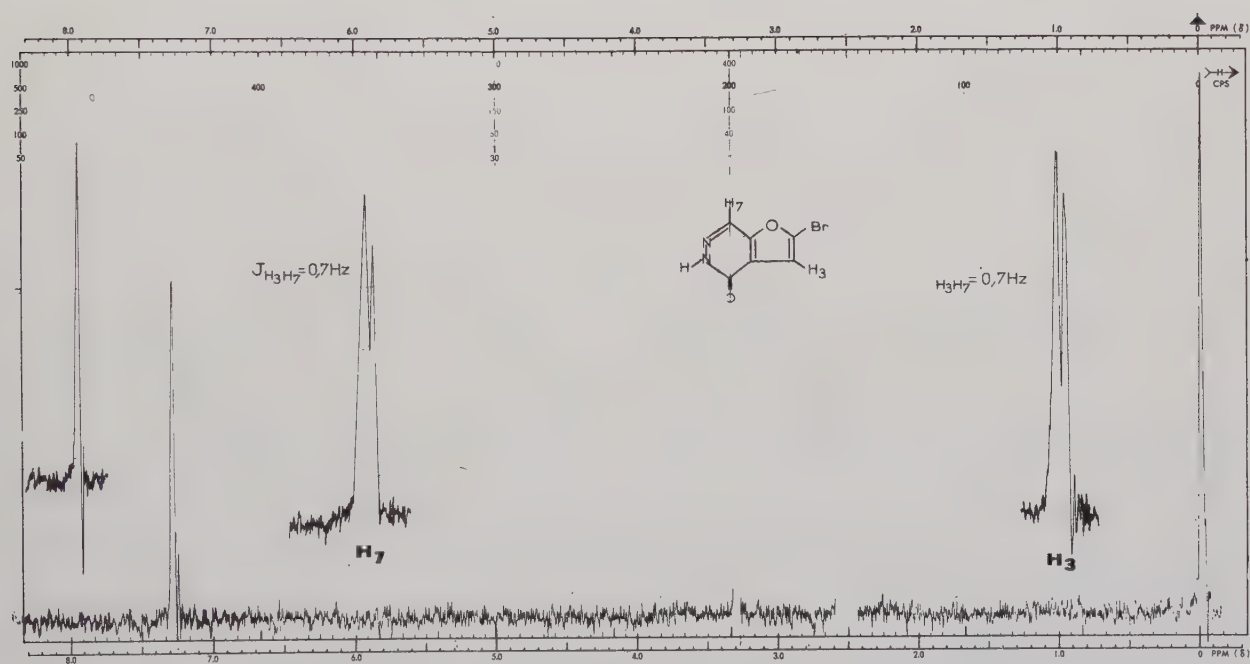
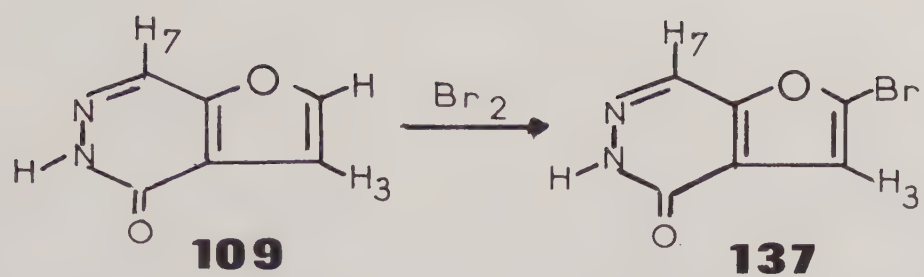


Figure 19 .

Quatrième Partie

SYNTHESE ET ETUDE DES HALOGENOFUROPYRIDAZINES

Les réactions de substitution directe par attaque électrophile de l'hétérocycle n'étant pas possibles, les dérivés halogénés vont jouer un rôle essentiel dans la préparation de furopyridazines substituées sur le cycle diazinique. En effet, soumises à l'attaque de réactifs nucléophiles, les chloro- et dichlorofuropyridazines conduisent à des composés très variés.

I - PREPARATION DES HALOGENOFUROPYRIDAZINES.

Les chloro et bromofuropyridazines sont obtenues par des réactions d'halogénodéshydroxylation mettant en œuvre les oxodihydro- ou les dioxotétrahydrofuropyridazines et un excès d'agent d'halogénant, c'est-à-dire l'oxychlorure et l'oxobromure de phosphore. Selon le mécanisme invoqué par Gerrard (94), ces réactions s'effectuent en deux temps et sont sensibles à l'encombrement stérique. Elles se font en général à une température variant entre 70° et 90°, en présence de pyridine qui a un rôle accélérateur. Dès que les conditions de réaction plus drastiques sont mises en œuvre, on remarque une diminution des rendements due à la résinification importante des furopyridazones en milieu acide.

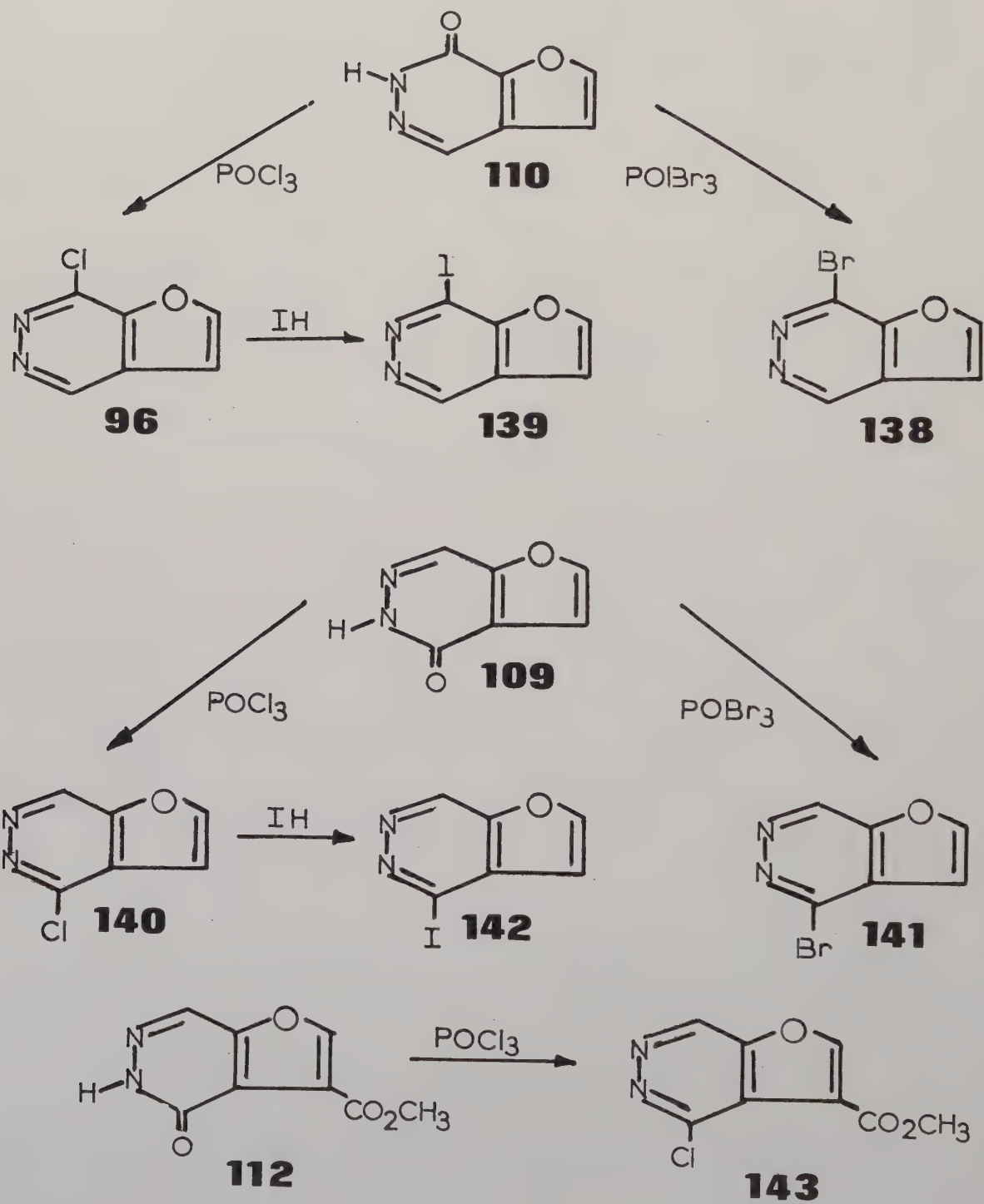
Les dérivés iodés sont préparés par réaction d'échange entre l'acide iodhydrique et le dérivé chloré correspondant.

A - Dérivés monohalogénés des furopyridazines.

Les chloro-4 et -7 furo [2,3-d] pyridazines **140** et **96** sont obtenus par chauffage pendant 15 mn à 80° de l'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine **109** et de l'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **110** avec un excès d'oxychlorure de phosphore en présence de pyridine. Dans les mêmes conditions, l'oxo-4 dihydro-4,5 carbométhoxy-3 furo [2,3-d] pyridazine **112** est transformée en chloro-4 carbométhoxy-3 furo [2,3-d] pyridazine **143**.

Par action d'un excès d'oxybromure de phosphore en présence de pyridine sur les furopyridazones **109** et **110**, on aboutit à la bromo-4 furo [2,3-d] pyridazine **141** et à la bromo-7 furo [2,3-d] pyridazine **138**.

TABLEAU XXXIX



L'iodo-4 furo [2,3-d] pyridazine **142** et l'iodo-7 furo [2,3-d] **139** sont préparées par chauffage pendant 15 mn à 80° des dérivés chlorés **140** et **96** avec une solution aqueuse d'acide iodhydrique (Tableau 39).

B = Dérivés halogénés obtenus à partir des dioxotétrahydrofuropyridazines .

L'action de l'oxychlorure ou de l'oxybromure de phosphore sur la dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazine **107** et sur la méthyl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazine **16**, conduit uniquement à l'obtention de dérivés dihalogénés. On a ainsi préparé la dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine **95**, la dibromo-4,7 furo [2,3-d] pyridazine **144** et la méthyl-2 dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine **100** (Tableau 40).

Par contre, la dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [3,4-d] pyridazine **14** peut être mono ou dihalogénée. Par chauffage à reflux pendant 1 heure dans l'oxychlorure de phosphore, en présence de pyridine, il se forme la dichloro-1,4 furo [3,4-d] pyridazine **145**; dans ces conditions opératoires plus douces, on obtient la chloro-1 l'oxo-4 dihydro-3,4 furo [3,4-d] pyridazine **146**. L'oxybromure de phosphore a conduit uniquement au dérivé monobromé **147**. (Tableau 40).

La chloration de la méthyl-7 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [2,3-d] pyridazine **15** conduit à un mélange de deux composés. Ils peuvent être séparés par chromatographie sur colonne d'alumine en utilisant le chloroforme comme éluant. Ils possèdent la même composition centésimale, et l'examen de leur spectre IR montre pour chacun d'eux la présence d'une bande carbonyle intense. Nous avons donc conclu à la formation des deux isomères monochlorés, la chloro-1 méthyl-7 oxo-4 dihydro-3,4 furo [3,4-d] pyridazine **149**, et la chloro-4 méthyl-7 oxo-1 dihydro-1,2 furo [3,4-d] pyridazine **148**.

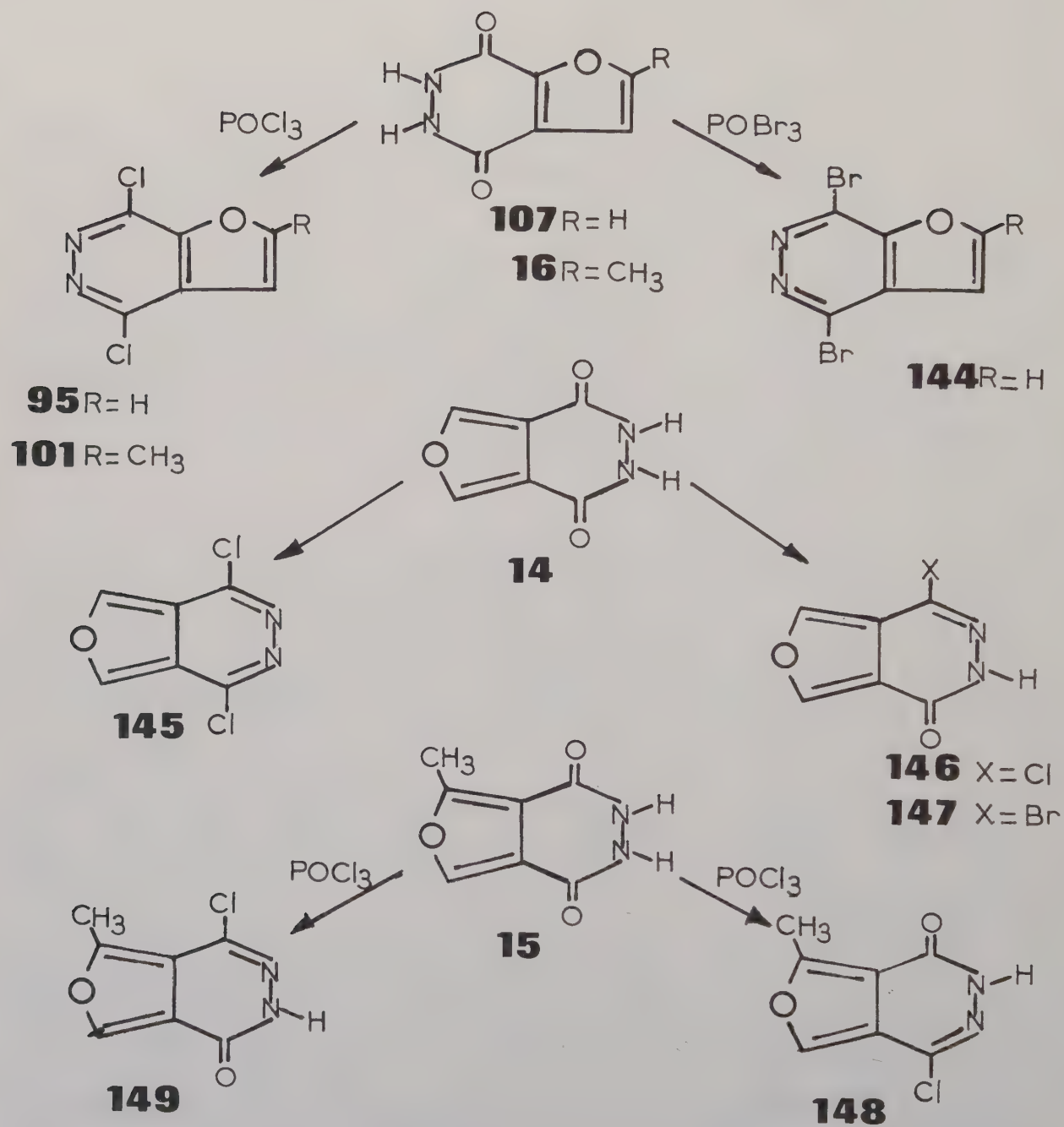
Pour attribuer à chaque composé la formule qui lui correspond, nous nous sommes appuyés sur les constatations suivantes :

1/ une chromatographie en phase gazeuse du mélange réactionnel donne une proportion de 70 % de l'un et 30 % de l'autre.

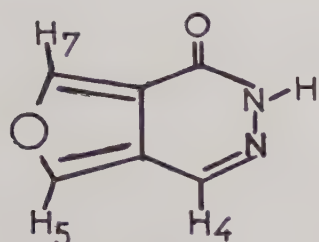
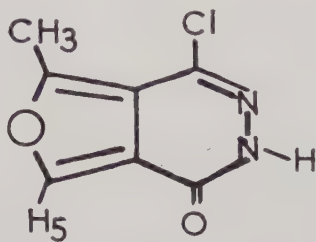
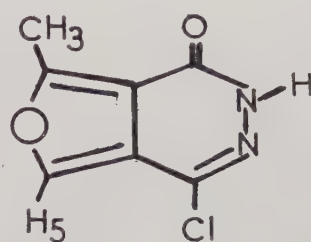
Cette différence dans les proportions relatives des deux isomères peut s'expliquer si on considère que les chlurations sont sensibles à l'encombrement stérique, et que la proximité d'un groupement méthyle peut gêner l'halogénéation au niveau de la fonction lactame la plus proche ;

2/ l'examen des spectres de RMN des deux dérivés, effectué dans le diméthylsulfoxyde, montre une variation importante du déplacement chimique du proton furannique : pour le composé le plus abondant le proton H₅ est à 8,37 ppm, pour le composé le moins abondant il est à 8,63 ppm.

TABLEAU XL



Si on compare cette différence de déplacements chimiques avec celle observée pour les deux protons furanniques de l'oxo-1 dihydro-1,2 furo [3,4-d] pyridazine, on constate qu'elle est du même ordre. En effet, le proton H_5 se trouve à 8,34 ppm alors que le proton H_7 qui se trouve dans le cône d'anisotropie paramagnétique du carbonyle est à 8,60 ppm.

**108** $H_5 = 8,34 \text{ ppm}$ $H_7 = 8,60 \text{ ppm}$ **149** $H_5 = 8,63 \text{ ppm}$ **30%****148** $H_5 = 8,37 \text{ ppm}$ **70%**

Cette comparaison nous a conduit à donner au composé le moins abondant, la structure **149** car le proton H_5 qui est à 8,63 ppm se trouve dans le cône de déblindage du carbonyle, et au composé le plus abondant la structure **148** dans laquelle le proton H_5 reprend un déplacement chimique normal pour un proton furannique de furo [3,4-d] pyridazine.

Nous envisageons d'effectuer une déshalogénéation catalytique des deux isomères **148** et **149** et d'étudier les spectres de RMN des dérivés obtenus. La structure de ces deux isomères sera confirmée par le fait que seul, le produit de la déshalogénéation du dérivé **149** présentera le couplage intercycle.

II — PROPRIETES PHYSIQUES DES HALOGENOFUROPYRIDAZINES.

Les halogénofuopyridazines sont des corps solides blancs ou légèrement jaunes. Ce sont des composés solubles dans les solvants organiques usuels et sublimables à pression réduite. Il faut cependant noter une nette diminution de la solubilité dans le cas des halogénooxodihydrofuopyridazines.

Dans une même série, on observe une variation normale du point de fusion : le dérivé chloré fond le plus bas, le dérivé iodé le plus haut. D'autre part, on observe une différence d'environ 100° entre le point de fusion de la dichloro-4 furo [3,4-d] pyridazine **145** (F = 130°) et celui de la chloro-1 oxo-4 dihydro-3,4 furo [3,4-d] pyridazine **146** (F = 232°).

Cette augmentation très importante du point de fusion, comme d'ailleurs la diminution de la solubilité dans les solvants usuels, s'explique par la formation pour le composé **146** de liaisons hydrogène intermoléculaires. Ces remarques viennent à l'appui des conclusions que nous avons tirées sur les structures respectives des deux dérivés monohalogénés de la dione **15**. En effet, il paraît logique de penser que la chloro-4 méthyl-7 oxo-1 dihydro-1,2 furo [3,4-d] pyridazine **148** dont le point de fusion est de 151° et qui est soluble dans l'éther et le chloroforme, ne puisse pas former de liaisons hydrogène intermoléculaires à cause de la proximité du groupement méthyle. Par contre, la chloro-1 méthyl-7 oxo-4 dihydro-3,4 furo [3,4-d] pyridazine **149** dont le point de fusion est de 250° et qui est très peu soluble dans l'éther ou le chloroforme peut former des liaisons hydrogène, car le groupement méthyle est à l'opposé de la fonction lactame.

Les halogénofuopyridazines sont en général des composés relativement stables : les dérivés chlorés et bromés brunissent très lentement à l'air, les dérivés iodés doivent être conservés à l'abri de la lumière.

Au contraire, la dichloro-1,4 furo [3,4-d] pyridazine **145** présente l'instabilité caractéristique de cette série ; en effet, laissée à l'air ou chauffée dans des solvants hydroxylés, elle s'hydrolyse en chloro-1 oxo-4 dihydro-3,4 furo [3,4-d] pyridazine **146**.

III — REACTIONS DES HALOGENOFUOPYRIDAZINES

Les chlorofuopyridazines présentent le même type de réactivité que les dérivés chlorés des hétérocycles azotés comme la pyridazine et ses homologues bicycliques et elles permettent ainsi la synthèse de composés très variés.

Les réactions auxquelles elles se prêtent sont des réactions de substitution nucléophile pour lesquelles on admet un mécanisme de type SN_2 avec formation d'un intermédiaire ionique.

Il est connu que la réactivité des halogènes fixés sur un hétérocycle azoté est influencée par de nombreux facteurs : nature et position de l'halogène, nature de l'agent nucléophile, nature des autres groupements présents sur le cycle, conditions opératoires etc... En particulier il faut remarquer que les halogènes en ortho ou en para de l'azote sont particulièrement mobiles car les effets électro-attracteurs du chlore et de l'azote se conjuguent pour faciliter les substitutions. D'autre part, les attaques sont favorisées par la présence en para

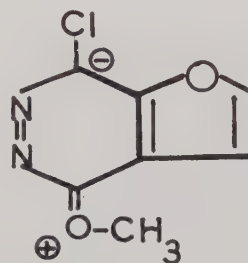
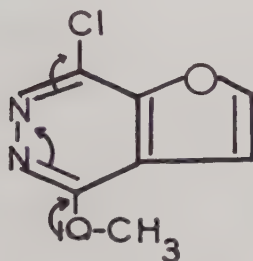
de l'halogène de groupements attracteurs d'électrons, et par contre défavorisées par les groupements donneurs.

Ces deux facteurs nous paraissent primordiaux pour les réactions que nous avons effectuées, en effet nous avons remarqué que :

1°/ les réactions de substitution nucléophile des monochlorofuopyridazines sont aisées ;

2°/ elles se font plus facilement sur la chloro-4 que sur la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine ; ceci est probablement lié au fait que l'azote en 5 est plus basique que l'azote en 6, et donc que la charge positive induite sur le sommet 4 est plus importante que sur le sommet 7 ;

3°/ les dérivés dihalogénés ne donnent en général que des monosubstitutions ; le blocage des réactions à ce stade s'explique par l'effet électrodonneur du premier groupement qui est introduit : la densité électronique au niveau de l'autre atome de carbone portant l'halogène est augmentée, ce qui rend défavorable une deuxième attaque nucléophile.

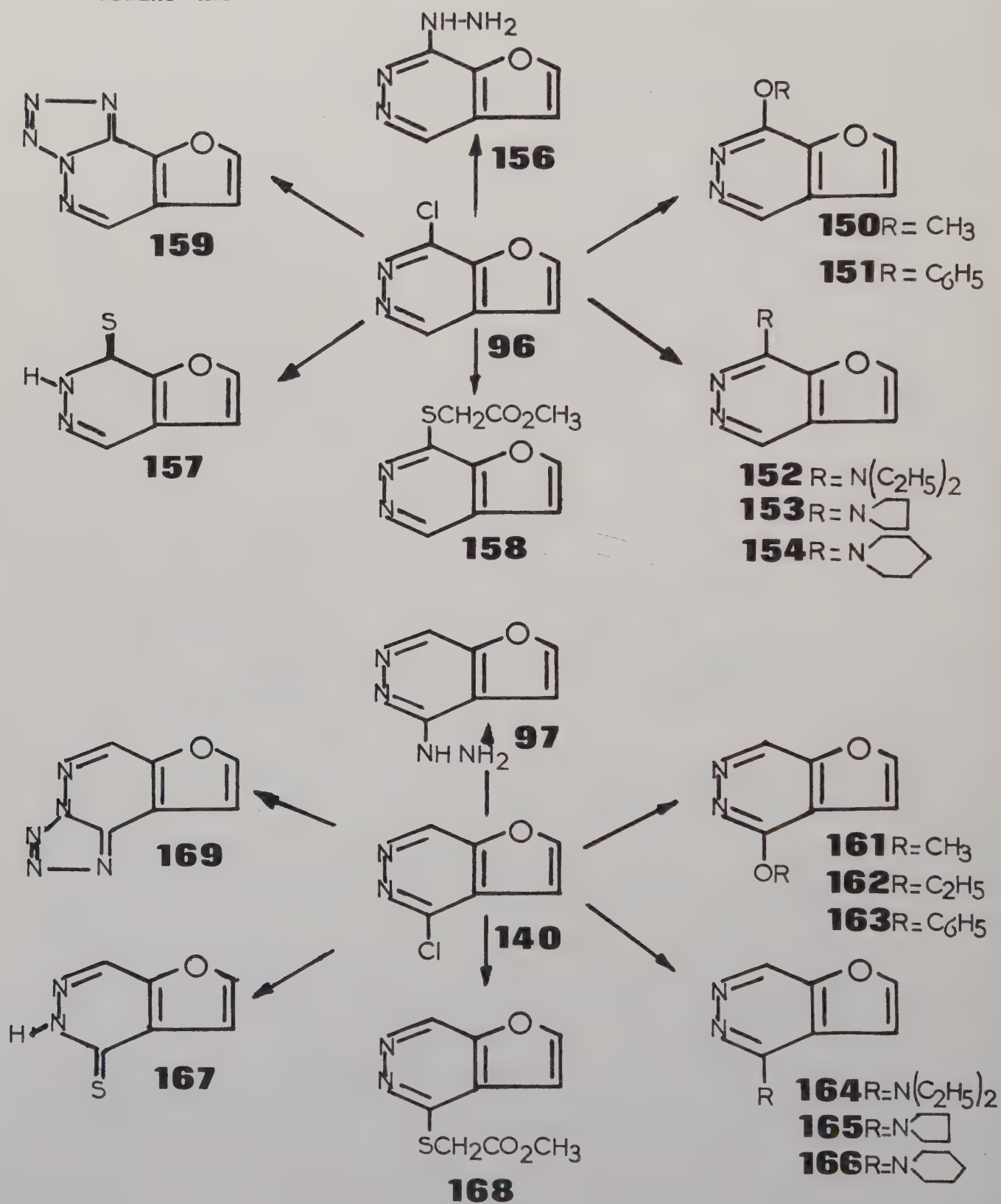


A - Réaction des monochlorofuopyridazines.

1 - *Synthèse d'éther-oxydes.* Les chloro-4 et -7 furo [2,3-d] pyridazines **140** et **96** chauffés avec des alcoolates de sodium conduisent à des alcoxyfuopyridazines, les réactions étant obtenues, comme nous l'avons déjà précisé, avec de meilleurs rendements en position 4 qu'en position 7. Par action du méthylate de sodium, on a préparé les méthoxy-4 et méthoxy-7 furo [2,3-d] pyridazine **161** et **150** et par action de l'éthylate de sodium, l'éthoxy-4 furo [2,3-d] pyridazine **162**. Le phénate de sodium dans le phénol à 100° a fourni les phénoxy-4 et phénoxy-7 furo [2,3-d] pyridazines **163** et **151**.

2 - *Synthèse d'amines.* L'attaque nucléophile des chloro-4 et -7 furo [2,3-d] pyridazines par des amines permet la synthèse d'aminofuopyridazines. Le chauffage en autoclave des dérivés chlorés avec l'ammoniac, en solution dans le méthanol, qui conduit habi-

TABLEAU XLI



tuellement à la préparation d'amines primaires n'a pas abouti à la formation des amino-4 et -7 furopyridazines espérées . Cependant l' amino-4 furo [2,3-d] pyridazine a été récemment décrite par Marquet (22) qui l'a obtenue par action de l'acétate d'ammonium sur la phénoxy-4 furo [2,3-d] pyridazine **163** . Le chauffage en autoclave à 100° et 140° respectivement des dérivés **140** et **96** avec la diéthylamine a été nécessaire pour former les diéthylamino-4 et -7 furo [2,3-d] pyridazines **164** et **152** . Par contre, avec d'autres amines comme la pyrrolidine, la pipéridine et la morpholine, les substitutions sont faites plus facilement par chauffage à reflux dans l'éthanol, et elles conduisent aux amines tertiaires **153** , **154** , **165** et **166** .

3 - Synthèse d'hydrazino- et de mercaptofuropyridazines . L'attaque de l'hydrazine sur la chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine aboutit à l'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine **97** décrite récemment par Marquet et Coll. (22). L'hydrazino-7 furo [2,3-d] pyridazine **156** résultant de la réaction de la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine avec l'hydrazine n'a pu par contre être isolée à l'état de pureté micro analytique ; néanmoins, sa structure est établie par des réactions de cyclisation en triazolofuropyridazines que nous exposerons dans un autre chapitre. Il faut noter de plus, que la réaction de l'hydrazine avec la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine fournit un produit secondaire de composition centésimale $(C_2 H_4 N_2 O)_n$ dont la structure n'a pas été étudiée .

Dans des conditions analogues la carbométhoxy-3 chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine **143** conduit à la carbométhoxy-3 hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine **160** . Ceci vient confirmer l'influence favorable des groupements électroattracteurs sur la mobilité de l'halogène porté par l'hétérocycle azoté : en effet, alors que les deux groupements fonctionnels sont susceptibles de réagir avec l'hydrazine, c'est l'halogène et non le groupement ester qui est attaqué , conduisant ainsi au dérivé **160** .

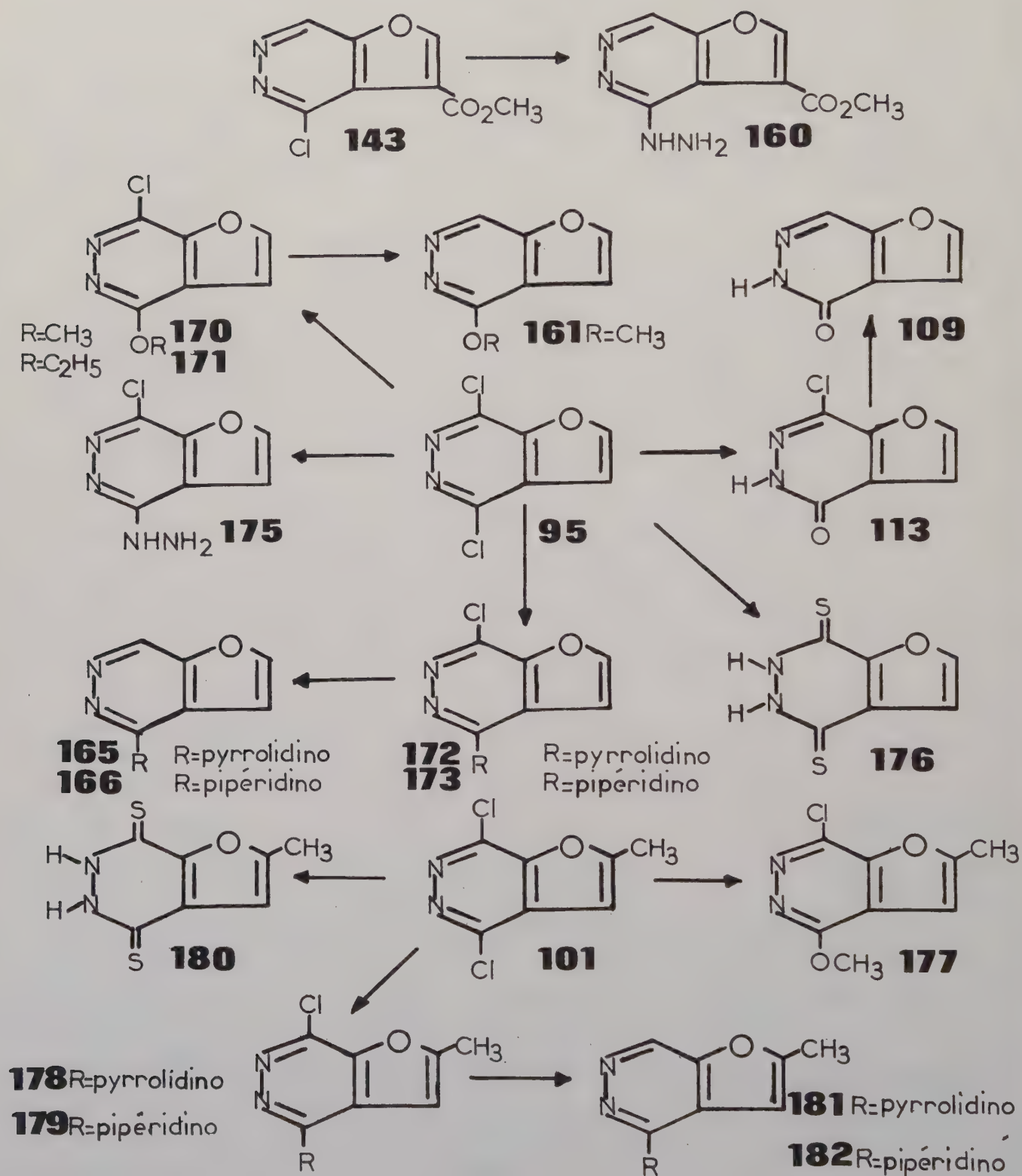
Chauffées dans l'éthanol anhydre au reflux avec la thiourée selon la réaction de Polonowski et Schmitt (95) les chloro-4 et -7 furo [2,3-d] pyridazines conduisent respectivement à la thioxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine **167** et à la thioxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **157** .

Par réaction avec le dérivé sodé du thioglycolate de méthyle en suspension dans le tétrahydrofurane ou dans l'éther, on aboutit à la carbométhoxyméthylthio-4 furo [2,3-d] pyridazine **168** et à la carbométhoxyméthylthio-7 furo [2,3-d] pyridazine **158** . Enfin, par action de l'azoture de sodium on isole les tétrazolofuro [2,3-d] pyridazines **169** et **159** .

B - Réactions des dichlorofuropyridazines .

La dichloro-4,7 furo[2,3-d] pyridazine **95** et la méthyl-2 dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine **101** se prêtent également aux réactions de substitution nucléophile. On retrouve la

TABLEAU XLII



différence de réactivité entre les halogènes en position 4 et 7. Le chlore en 4 est plus mobile et comme nous l'avons précisé précédemment, dans la majorité des cas la réaction s'arrête au stade de la monosubstitution sur cette position. Ainsi, les alcoolates alcalins tels que le méthylate de sodium ou l'éthylate de sodium fournissent les alcoxy-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazines 170, 171 et 177 après réaction avec la dichloro-4,7 et la méthyl-2 dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 95 et 101. Par chauffage à reflux dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, la dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine est hydrolydée en oxo-4 dihydro-4,5 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine 113, ce dérivé peut d'ailleurs être obtenu dans des conditions analogues à l'acide d'une solution N acide chlorhydrique. Des amines telles que la pyrrolidine ou la pipéridine conduisent aux amino-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazines 172, 173, 178, 179 et après chauffage au reflux dans l'éthanol. Enfin, l'hydrazine livre l'hydrazino-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine 175.

Pour déterminer la structure de cette série de furo [2,3-d] pyridazines disubstituées obtenues de façon non univoque, nous avons mis en œuvre des déshalogénations catalytiques qui sont facilement réalisables dans les chloro furo [2,3-d] pyridazines. Les chlorofuro [2,3-d] pyridazines peuvent être réduites par hydrogénation à température et pression normales en présence de charbon palladié à 5 %.

La comparaison des furo [2,3-d] pyridazines ainsi obtenues, à celles résultant de réactions univoques de cyclisation ou de substitution permet de conclure que l'atome de chlore qui est attaqué dans les réactions nucléophiles partielles, se trouve sur le sommet 4. C'est ainsi que la chloro-7 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 113 est hydrogénée catalytiquement en oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 109 dont le point de fusion et le spectre IR sont identiques à ceux du dérivé préparé par synthèse univoque en cyclisant le formyl-2 carboxy-3 furanne avec l'hydrazine. On peut déshalogéner de la même façon la méthoxy-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine 170 en méthoxy-4 furo [2,3-d] pyridazine 161 et les amino-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazines 172 et 173 en amino-4 furo [2,3-d] pyridazines 165 et 166.

La seule disubstitution observée parmi les réactions effectuées sur les dérivés dichlorés 95 et 101 est celle obtenue par action de la thiourée dans l'éthanol au reflux qui conduit aux dithioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazines 176 et 180. Ces thiones sont isolées sous forme de chlorhydrates de monoisothiouronium.

On peut admettre que, dans ce cas, l'effet induit par le premier groupement est trop faible pour empêcher la deuxième substitution.

Cinquième Partie

REACTIONS DES HYDRAZINO ET DES
THIOXODIHYDRO FURO [2,3-d] PYRIDAZINES

I — REACTIONS DES HYDRAZINO FURO [2,3-d] PYRIDAZINES ..

Les hydrazino furo [2,3-d] pyridazines se prêtent à plusieurs types de réactions :

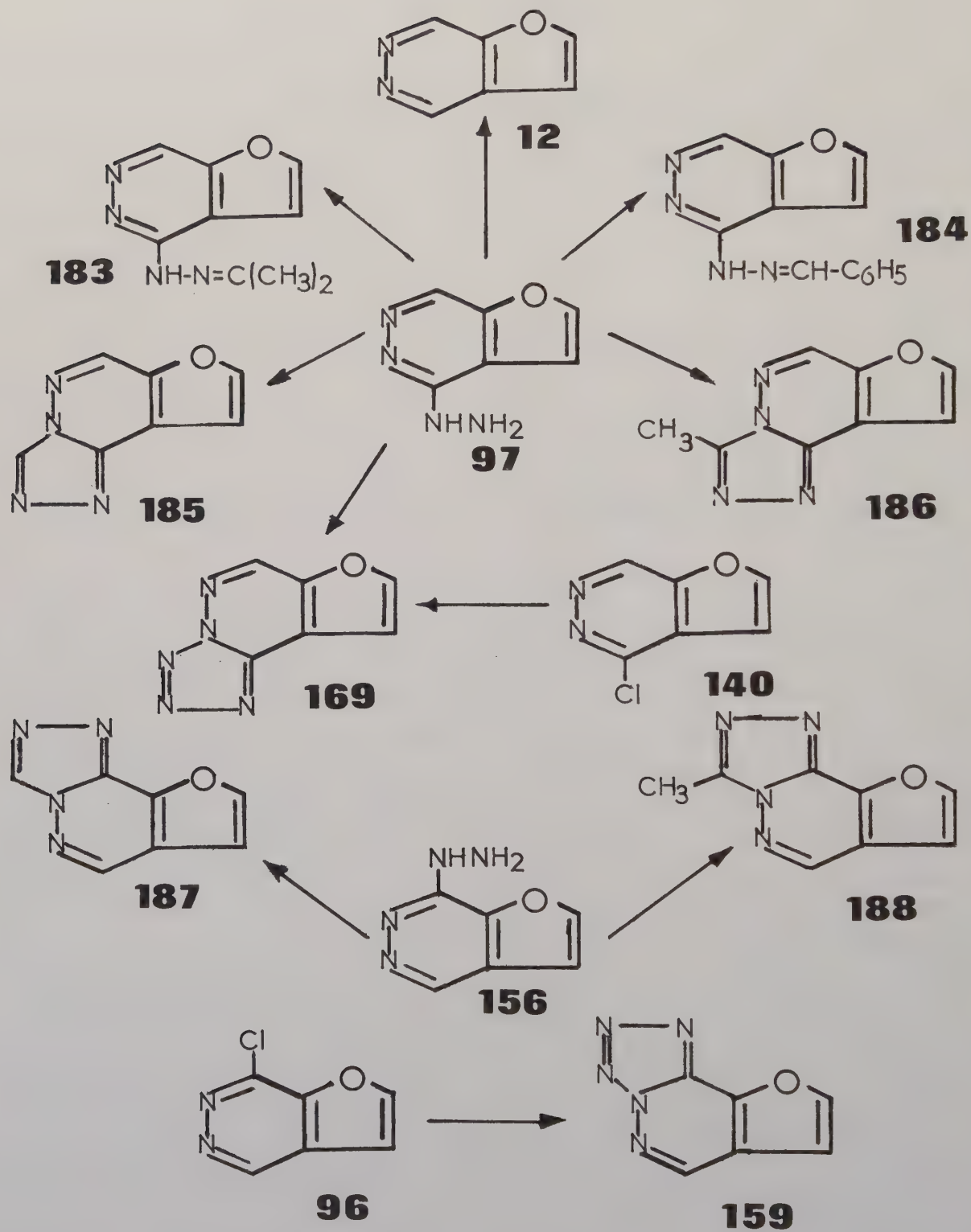
- 1/ réactions de condensation avec des dérivés carbonylés :
- 2/ réactions de cyclisation permettant la formation de triazolo et tétrazolofuro-pyridazines ;
- 3/ réactions d'élimination du groupement hydraziné .

Les hydrazinofuropyridazines donnent la réaction classique des hydrazines avec les dérivés carbonylés, en conduisant à des hydrazones : avec l'acétone et le benzaldéhyde, l'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine **97** conduit aux hydrazones **183** et **184** .

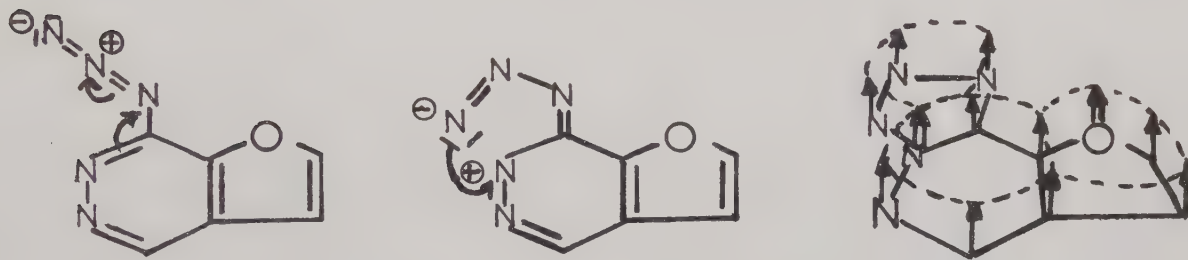
Par contre, les acides carboxyliques aliphatiques ne conduisent pas aux dérivés acylés attendus. En effet, par chauffage des hydrazinofuropyridazines avec l'acide formique et l'acide acétique on n'obtient pas d'hydrazides, mais on observe des réactions de cyclisation en triazolofuropyridazines : s-triazolo [2,1-f] furo [2,3-d] pyridazine **185** et méthyl-6 s-triazolo [2,1-f] furo [2,3-d] pyridazine **186** à partir de l'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine **97** , s-triazolo [1,2-b] et méthyl-7 s-triazolo [1,2-b] furo [2,3-d] pyridazines **187** et **188** à partir de l'hydrazino-7 furo [2,3-d] pyridazine **156** .

L'examen des spectres de RMN, en comparaison avec le spectre de la furo [2,3-d] pyridazine, permet d'attribuer les signaux des protons des triazolofuropyridazines. On constate que le pic de résonance du proton triazolique de la s-triazolo [2,1-f] furo [2,3-d] pyridazine se trouve à un champ faible, alors que le proton du cycle diazinique subit un déplacement très important vers les champs forts. Une constatation identique de Roques dans les triazolo thiéno [2,3-d] pyridazines (1) , l'avait amené à penser qu'il existait une bonne délocalisation électronique entre les trois cycles ce qui prouvait leur coplanéité et leur aromaticité . (Figure 20).

TABLEAU XLIII



Traitée à température ambiante par le nitrite de sodium en milieu acétique, l'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine **97** conduit à un autre système tricyclique : la tétrazolo [5,1-f] furo [2,3-d] pyridazine **169**. L'étude des spectres IR et de RMN montre qu'elle est identique au produit obtenu par action de l'azoture de sodium sur la chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine ; en effet, cette dernière réaction ne conduit pas à la formation d'un azide, mais on observe une cyclisation en tétrazolo-furopyridazine. Il en est d'ailleurs de même pour la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine **96** qui conduit à la tétrazolo [1,5-b] furo [2,3-d] pyridazine **159**. Cette cyclisation des azides en tétrazoles est fréquente dans les hétérocycles hexagonaux à caractère aromatique. Elle s'effectue par un mécanisme de transfert électronique concerté (96) qui provoque une transformation de l'état d'hybridation de l'azote diazinique. En effet, ce dernier passe d'une hybridation sp_2 avec le doublet dans une orbitale hybride, à une hybridation sp_2 avec le doublet dans l'orbitale non hybridée. Ceci explique la stabilisation de la forme tétrazole par rapport à la forme azide, car le doublet de l'azote diazinique se conjugue avec les électrons π du système tricyclique, assurant ainsi l'aromaticité de l'ensemble.



On peut d'ailleurs expliquer par un processus identique la cyclisation des s-triazolo-furopyridazines, et leur stabilité. La structure tétrazolique des dérivés **169** et **159** est confirmée par l'examen de leurs spectres IR, qui présentent des bandes intenses dans la région de 1000 à 1100 cm^{-1} qui est considérée par différents auteurs comme caractéristique du cycle tétrazolique (97) (98) (99) ; notons que dans cette région, la furo [2,3-d] pyridazine ne présente qu'une seule bande. Par ailleurs, on ne relève pas de bande d'absorption vers $2100\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$, région qui est caractéristique du groupement azide. (Figure 21).

Enfin on peut noter la mobilité du groupement hydraziné. Par chauffage dans l'éthylate de sodium au reflux, on observe son élimination et son remplacement par un hydrogène. On a ainsi pu transformer l'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine **97** en furo [2,3-d] pyridazine **12** et l'hydrazino-4 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] **223** en oxo-7 dihydro-6,7 furo

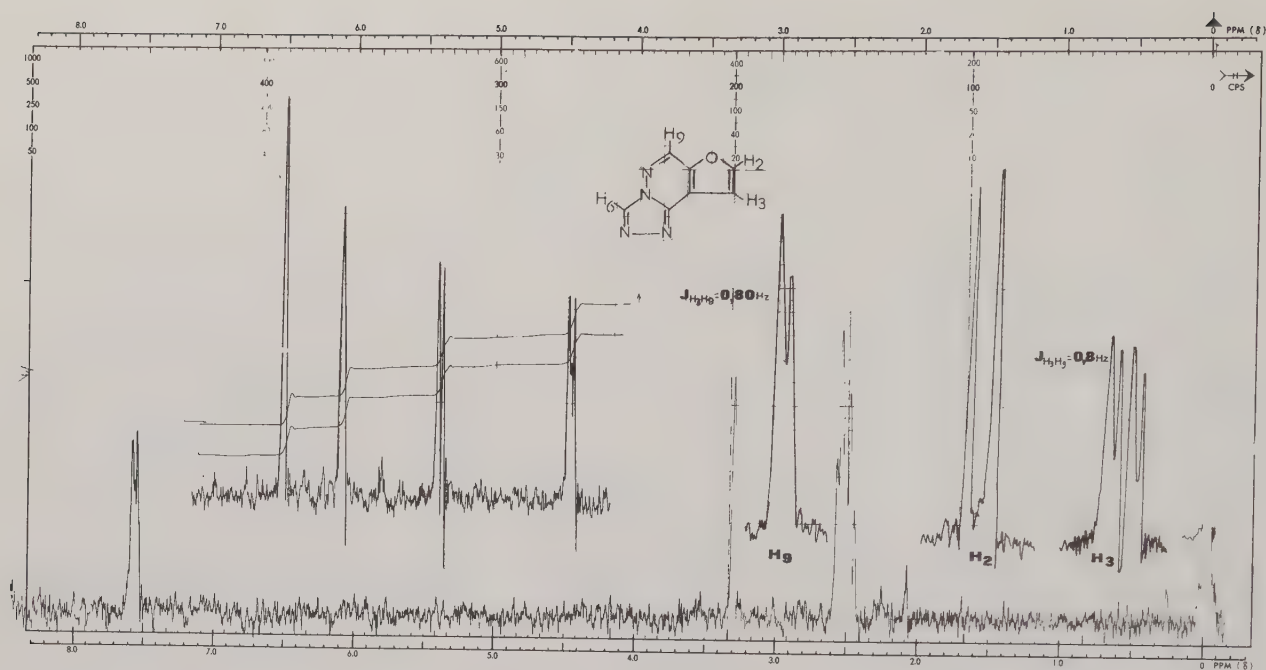


Figure 20.

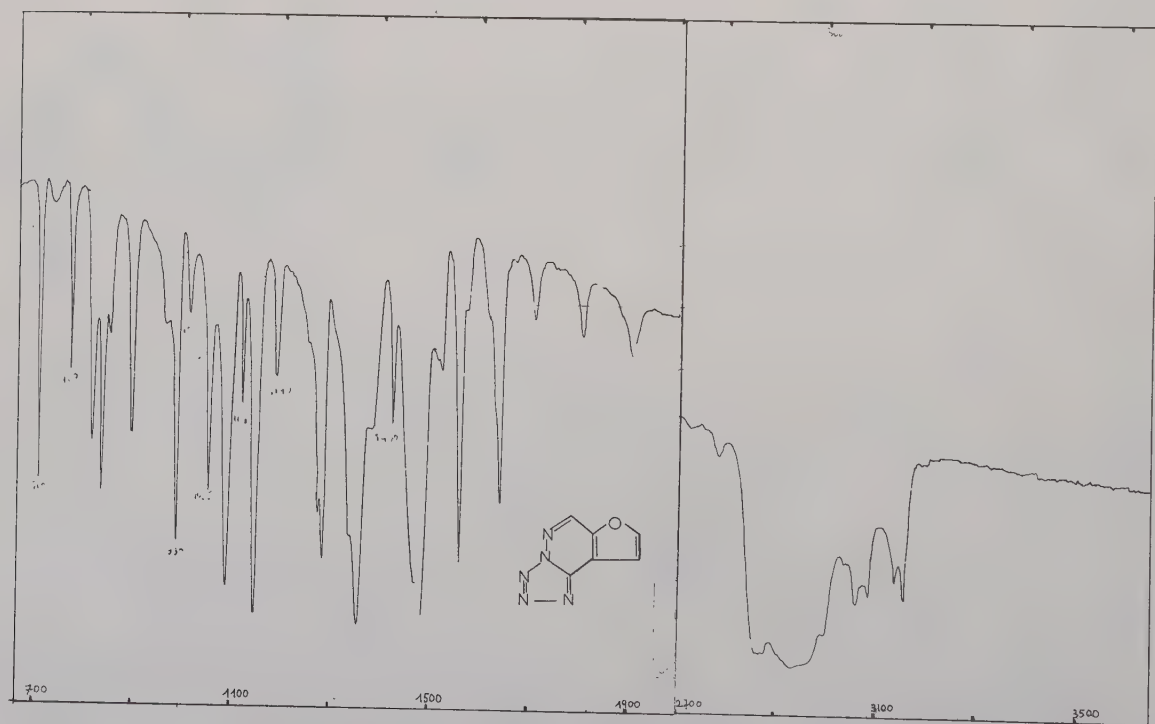


Figure 21.

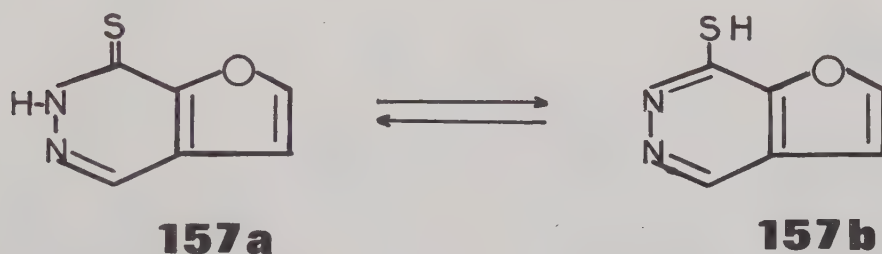
[2,3-d] pyridazine 110 .

Cette réaction qui a été décrite dans plusieurs systèmes hétérocycliques tels que la thiénoypyridazine (1) et la thiénoypyrimidine (100) a été étudiée de façon systématique par Albert et Catteral (101) sur les hétérocycles azotés . Ils ont en particulier remarqué une amélioration sensible des rendements de la réaction en faisant passer un courant d'oxygène dans le milieu réactionnel, mais ils n'en expliquent pas le mécanisme.

Cette réaction présente un grand intérêt car en plus de son caractère très général, elle permet d'envisager le remplacement d'halogènes peu mobiles par un hydrogène dans des conditions de réactions douces .

II - REACTIONS DES THIOXODIHYDROFURO [2,3-d] PYRIDAZINES .

L'action de la thiourée en milieu méthanolique sur la chloro-4 et la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine conduit à la thioxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 167 et à la thioxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 157 .



Ces deux composés présentent la tautomérie thiolactime-thiolactame. A l'état solide, la forme thiolactame prédomine. Les spectres IR des composés 167 et 157 ne possèdent pas de bandes thiols dans la région de 2550 à 2600 cm^{-1} , par contre, il apparaît une bande très forte à 1245 cm^{-1} que l'on peut attribuer à une vibration $\text{C}=\text{S}$, ainsi que des bandes $\text{N}-\text{H}$ vers 3130 à 3150 cm^{-1} . Les spectres de RMN montrent un blindage important du proton pyridazinique, de la même importance que celui observé pour les oxodihydrofuro [2,3-d] pyridazine .

La tautomérie thiolactame-thiolactime dans les hétérocycles à caractère aromatique présente des points communs, mais aussi d'importantes différences avec celle de la tautomérie lactame-lactime. En particulier, on remarque pour les deux équilibres une prépondérance

TABLEAU XLIV

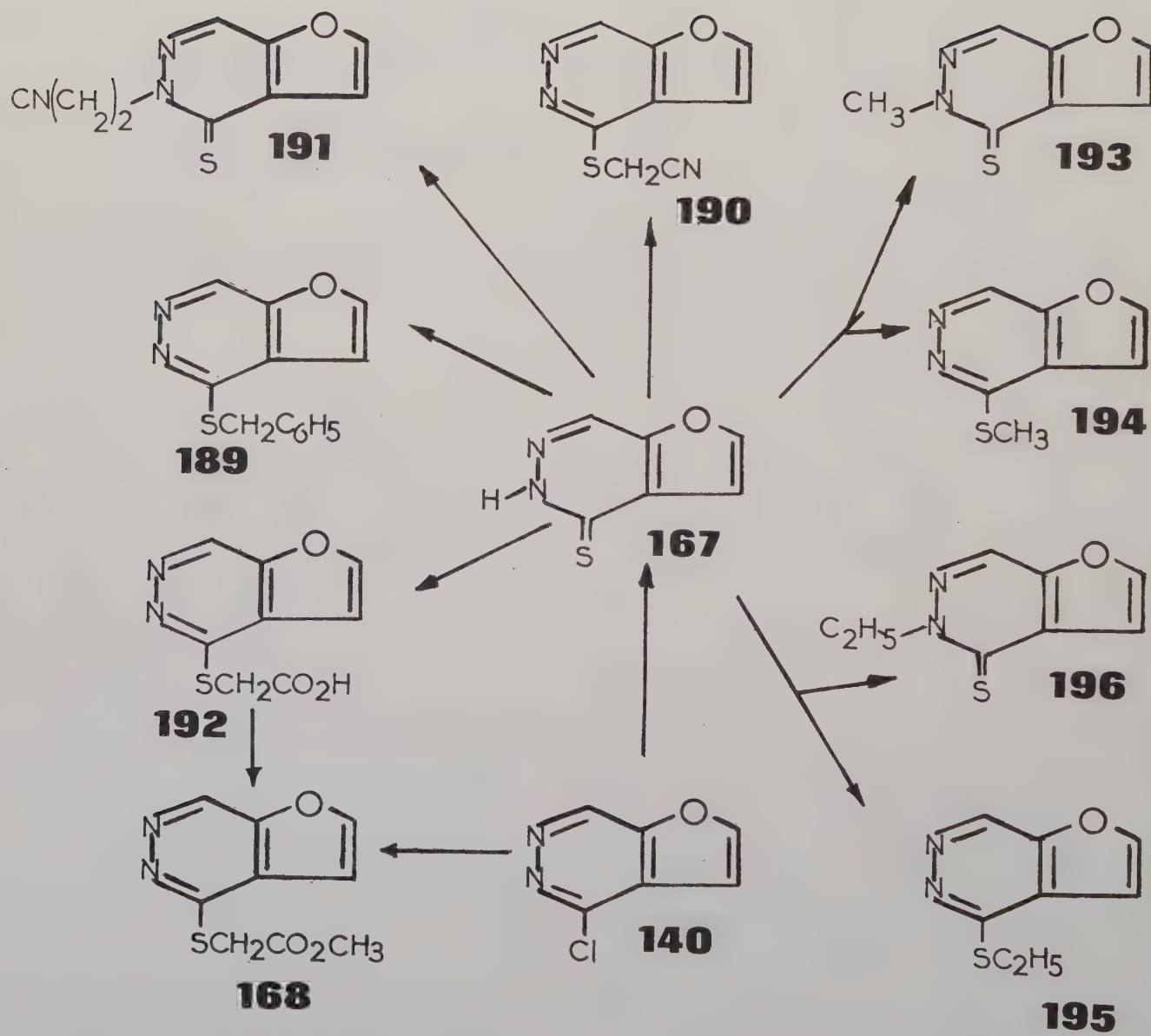
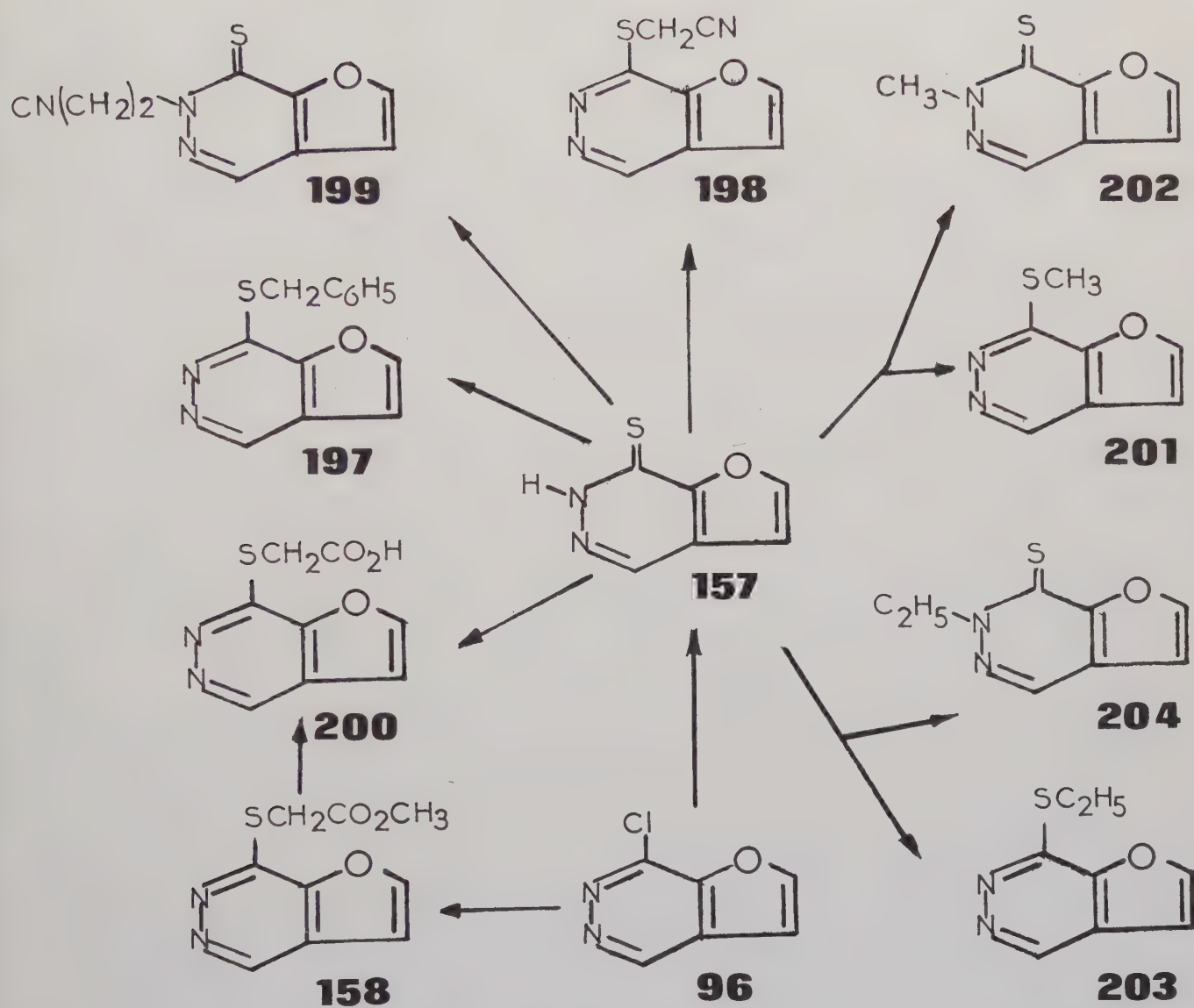


TABLEAU XLV



des formes oxo et thioxo par rapport aux formes hydroxy et thiol qui montre la plus grande stabilité des premières .

Cependant, si les réactions de substitution des formes oxo conduisent le plus souvent à des N-substitutions; comme nous l'avons vu dans l'étude des oxodihydrofuropyridazines, par contre, les réactions de substitution des formes thioxo montrent un déplacement vers les formes thiols ne donnant pratiquement que des S-substitutions. Dans une étude sur l'équilibre entre la méthyl mercapto-2 pyridine et la N-méthylthio-2 pyridone, Beak et Lee (102) ont montré que la première forme est plus stable que la seconde. Ils expliquent cette stabilité de la forme S-substituée par l'étude des énergies de liaison et de délocalisation. Les valeurs des énergies de liaison suggèrent que la forme thioxo est plus stable que la forme thiol, mais inversement les calculs montrent que l'énergie de délocalisation est plus grande dans le cas des dérivés S-substitués que dans celui des dérivés N-substitués . On pourrait donc conclure que dans les systèmes hétérocycliques, aromatiques, l'énergie de délocalisation est plus importante que l'énergie de résonance du groupement thioxo dans l'orientation des réactions de substitution.

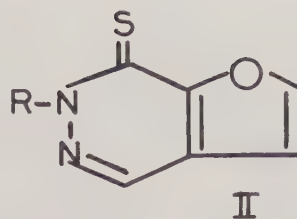
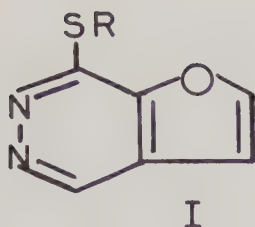
Si l'on envisage un hétérocycle pour lequel la caractère aromatique est moins important que pour la pyridine, la pyridazine ou la phthalazine, on peut admettre que la différence entre l'énergie de délocalisation et l'énergie de liaison localisée, n'est pas suffisamment importante pour que l'une ou l'autre de ces énergies prédomine nettement .

Dans le cas des thioxodihydrofuro [2,3-d] pyridazines , on observe le plus souvent des réactions de substitution sur la soufre ; c'est ainsi que par action du chlorure de benzyle, du chloracétonitrile en milieu alcalin , et de l'acide monochloracétique en solution aqueuse de soudé, on obtient les dérivés 189 , 190 , 192 , 197 , 198 et 200 .

Inversement, si on considère l'action de l'acrylonitrile sur les thioxodihydrofuro [2,3-d] pyridazines, on observe une réaction d'addition sur l'azote qui conduit aux dérivés 191 et 199 . On peut admettre pour cette réaction le mécanisme classique d'addition nucléophile sur les doubles liaisons activées par conjugaison avec un groupement à effet -M .

La structure S- ou N- substituée de ces composés est établie par examen des spectre de RMN , Les composés présentant un déblindage important du proton diazinique possèdent une structure S-substituée . (Tableaux 46 et 47). De plus, cette attribution a été confirmée par voie chimique en prenant comme modèles les dérivés 192 et 200 . L'estérification par le diazométhane de l'acide thioacétique 192 conduit à un ester méthylique 168 identique à celui obtenu de façon univoque par action du thioglycolate de méthyle sodé sur la chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine 100 . De même l'action du thioglycolate de méthyle sodé sur la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine 96 conduit à un ester thioacétique 158 de structure univoque. L'hydrolyse de ce dernier libère l'acide thioacétique 200 identique à celui formé à partir de l'acide monochloracétique et de la thioxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 157 en milieu alcalin.

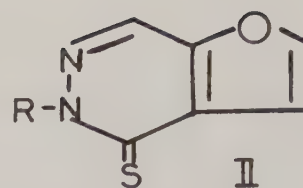
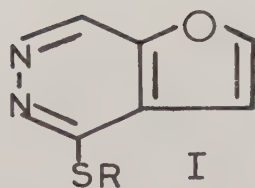
TABLEAU XLVI



Solvant	R	N ^{os}	Structure	H ₂	H ₃	H ₄	Autres protons
CDCl ₃	CH ₃	201	I	7,76	6,84	9,42	CH ₃ : 2,85
—	CH ₃	202	II	7,88	6,77	8,38	CH ₃ : 4,29
—	C ₂ H ₅	203	I	7,83	6,90	9,28	CH ₂ : 3,55 - CH ₃ : 1,51
—	C ₂ H ₅	204	II	7,96	6,83	8,47	CH ₂ : 4,90 - CH ₃ : 1,51
—	CH ₂ COCH ₂ CH ₃	158	I	7,79	6,86	9,28	CH ₂ : 4,33 - CH ₃ : 3,76
—	CH ₂ CN	198	I	7,92	7,02	9,40	CH ₂ : 4,40
—	CH ₂ CH ₂ CN	199	II	8,03	6,92	8,60	NCH ₂ : 5,10 - NCH ₂ : 3,18
DMSO	H	157	II	8,46	7,17	8,79	NH: 14,34
—	CH ₂ CO ₂ CH ₃	158	I	8,37	7,20	9,44	CH ₂ : 4,38 - CH ₃ : 3,68
—	CH ₂ COOH	200	I	8,34	7,16	9,40	CH ₂ : 4,28
—	CH ₂ C ₆ H ₅	197	I	8,30	7,32	9,44	CH ₂ : 4,72 - C ₆ H ₅ : 7,32
—	CH ₂ CN	198	I	8,34	7,20	9,50	CH ₂ : 4,56
—	CH ₂ CH ₂ CN	199	II	8,43	7,13	8,84	CH ₂ : 3,18 - NCH ₂ : 4,96

Déplacements chimiques des protons des dérivés S- et N- substitués de la thioxo-7 dihydro-6,7 furo[2,3-d]pyridazine

TABLEAU XLVII



Solvant	R	N ^{os}	Structure	H ₂	H ₃	H ₇	Autres protons
DMSO	H	167	II	8,31	7,18	8,99	NH = 14,58
—	CH ₂ CO ₂ H	192	I	8,38	7,19	9,50	CH ₂ = 4,28
—	CH ₂ C ₆ H ₅	189	I	8,36	7,12	9,51	CH ₂ = 4,74 - C ₆ H ₅ = 7,34
—	CH ₂ CHCN	191	II	8,46	7,32	9,16	CH ₂ = 4,94 - CH ₂ CN = 3,18
CDCl ₃	CH ₃	194	I	7,70	6,77	9,13	CH ₃ = 2,83
—	CH ₃	193	II	7,65	7,13	8,33	CH ₃ = 4,23
—	C ₂ H ₅	195	I	7,80	6,84	9,16	CH ₂ = 3,53
—	C ₂ H ₅	196	II	7,74	7,21	8,46	CH ₃ = 1,49
—	CH ₂ COCH ₃	168	I	7,76	6,82	9,18	CH ₂ = 4,32 - CH ₃ = 3,75
—	CH ₂ CN	190	I	7,91	6,90	9,40	CH ₂ = 4,40
—	CH ₂ CHCN	191	II	7,82	7,22	8,56	CH ₂ = 5,06 - CH ₂ CN = 3,14

Déplacements chimiques des protons des dérivés S- et N-substitués de la thioxo-4 dihydro-4,5 furo[2,3-d] pyridazine

Par contre, l'attaque des thioxodihydrofuro [2,3-d] pyridazines par des réactifs tels que le sulfate de diméthyle et le sulfate de diéthyle conduit à un mélange de dérivés S- et N-substitués. L'existence de ces mélanges a été détectée par examen des spectres de RMN, l'attribution des différents signaux aux deux formes, étant basée sur le déplacement chimique du proton diazinique. (Figure 22).

L'examen du spectre de RMN a permis aussi de déterminer les proportions relatives des deux isomères. Dans le cas de la thioxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **157** l'action du sulfate de méthyle a conduit à un mélange de 15 % de dérivé N-méthylé **202** et de 85 % de dérivé S-méthylé **201**.

Une chromatographie en phase gazeuse du mélange réactionnel a confirmé les proportions données par la RMN et a montré de plus que les dérivés S- et N-méthylés présentaient des temps de rétention suffisamment différents pour que l'on puisse envisager de les séparer par chromatographie d'adsorption.

En effet, la méthyl mercapto-7 furo [2,3-d] pyridazine **201** et la méthyl-6 thioxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **202** ont pu être isolées par chromatographie sur colonne d'alumine en utilisant le mélange éther-benzène comme éluant.

Les réactions de substitution effectuées sur les thioxodihydrofuroypyridazines ne sont ni assez nombreuses, ni assez variées pour que l'on puisse établir les critères selon lesquels se font les attaques sur un seul site ou les mélanges. Nous pouvons simplement remarquer pour les réactions précédemment décrites, que l'introduction de groupements à effet -M ou -I comme les groupements $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ou $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ conduit uniquement à des S-substitutions, alors que l'introduction de groupements à effet +I comme $-\text{CH}_3$ ou $-\text{C}_2\text{H}_5$ conduit à des mélanges.

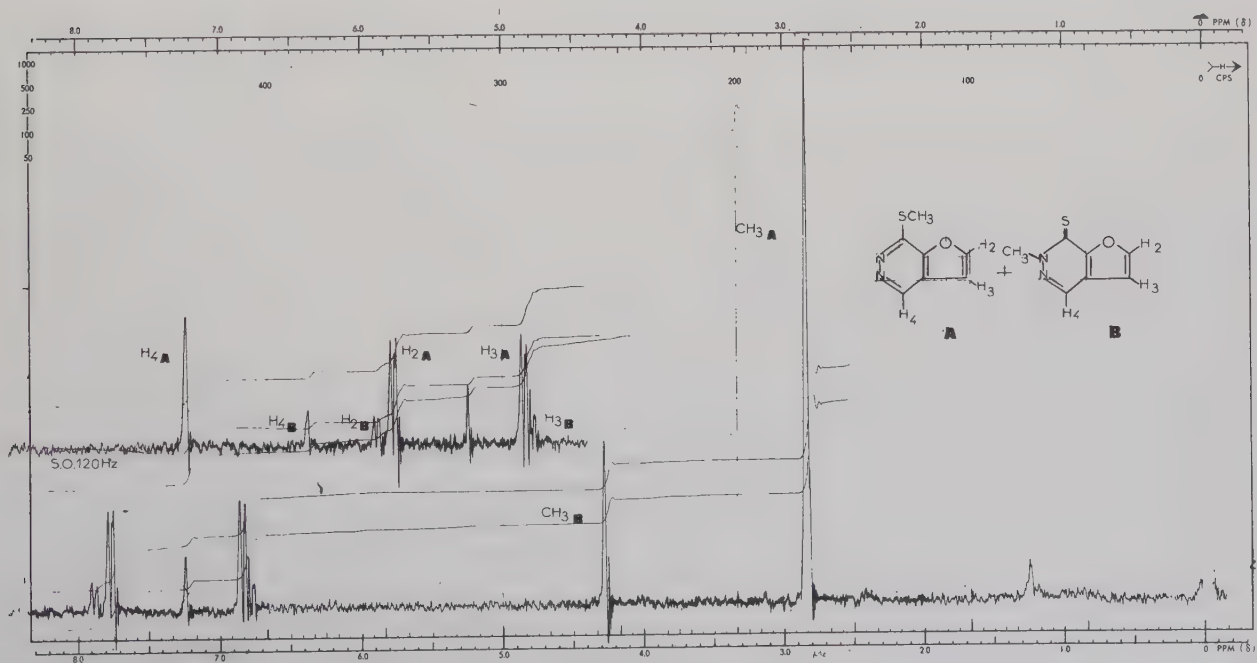


Figure 22.

Sixième Partie

HYDROGENATION DES FUROPYRIDAZINES

Parmi les hétérocycles pentagonaux contenant un seul hétéroatome, le furanne est celui dont le caractère aromatique est le moins marqué. La nature insaturée de ce composé est mise en évidence par les réactions d'addition auxquelles il se prête, en particulier les réactions d'hydrogénation en dihydro ou tétrahydro furanne. Il était intéressant de savoir si cette propriété était conservée dans les furopyridazines.

On a vu dans les chapitres précédents que les furo [2,3-d] pyridazines présentaient un caractère nettement plus aromatique que les furo [3,4-d] pyridazines ; on pouvait donc penser que les secondes seraient plus facilement hydrogénées que les premières.

Hydrogénation de furo [3,4-d] pyridazines.

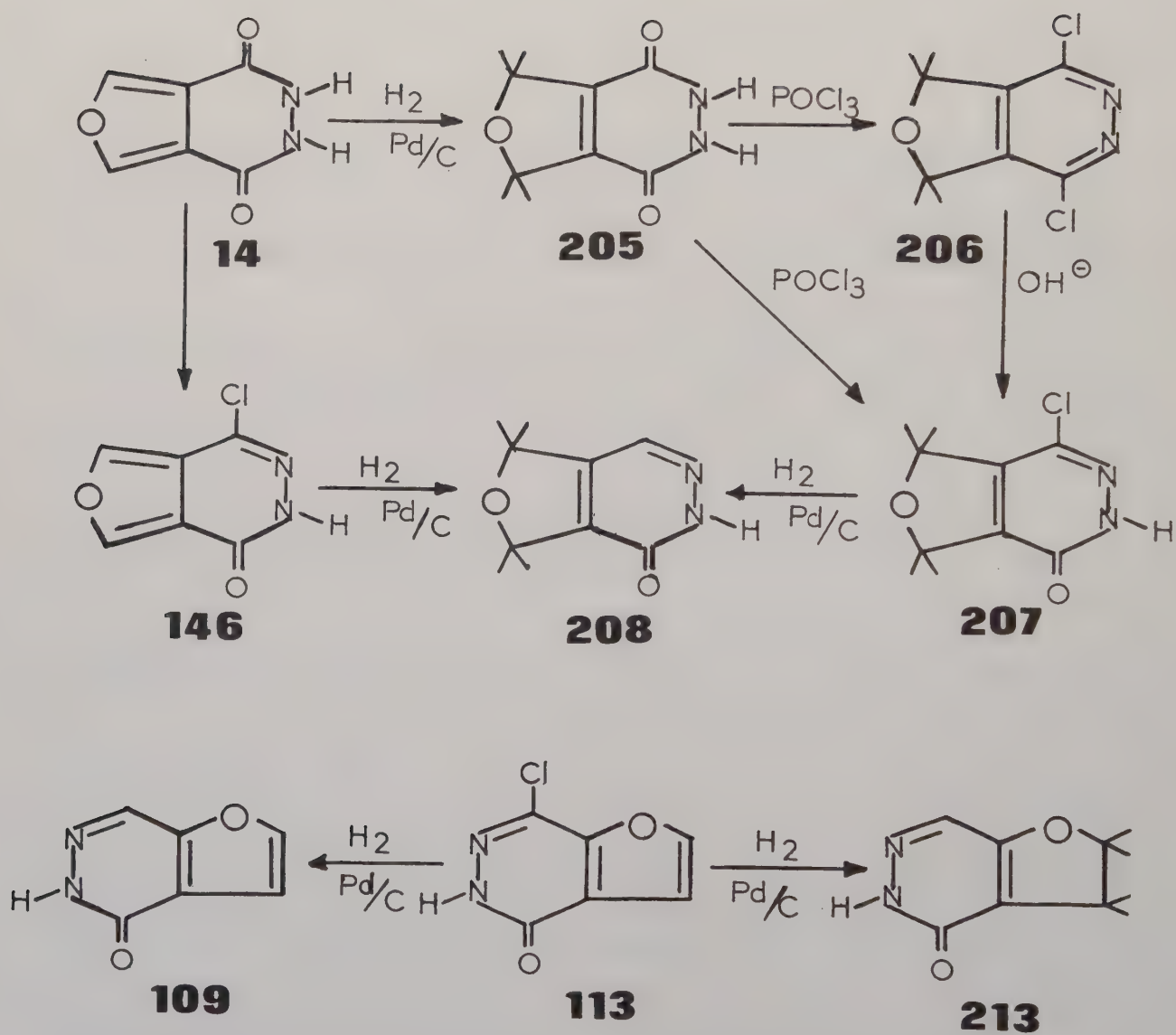
En utilisant des conditions d'hydrogénation relativement douces on observe une hydrogénation partielle du cycle furannique, la pyridazine conservant alors son caractère aromatique.

La dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [3,4-d] pyridazine **14** conduit par hydrogénation à température et pression ordinaires en présence de charbon palladié à 10 % à la dioxo-1,4 hexahydro-1,2,3,4,5,7 furo [3,4-d] pyridazine **205**.

Ce composé, de structure symétrique, est stable et présente la réactivité normale des pyridazines diones ; en effet elle peut subir une chlorodéshydroxylation par action de l'oxychlorure de phosphore en donnant essentiellement un dérivé dihalogéné ; la dichloro-1,4 dihydro-5,7 furo [3,4-d] pyridazine **206**. Celle-ci est accompagnée de petites quantités du dérivé monochloré l'oxo-1 chloro-4 tétrahydro-1,2,5,7 furo [3,4-d] pyridazine **207**. Une hydrolyse partielle du composé dichloré **206** conduit au composé monohalogéné **207** avec un bon rendement.

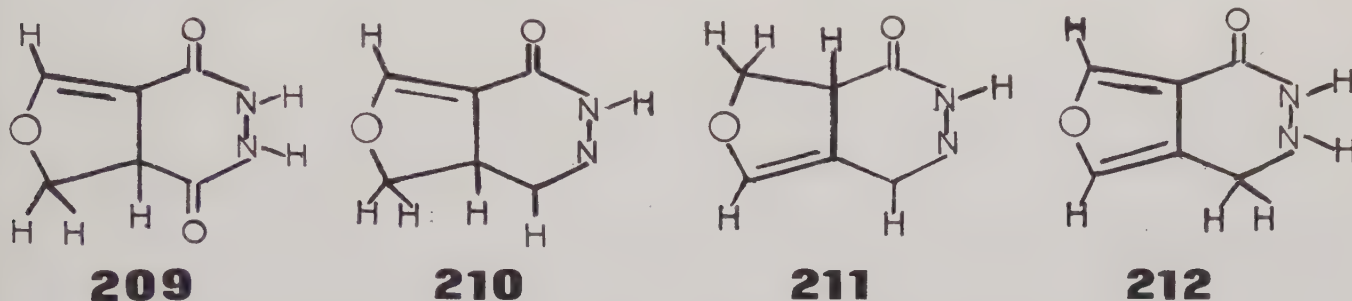
La réduction catalytique en présence de charbon palladié à température et pression ordinaires de ce dernier provoque une simple déshalogénéation en oxo-1 tétrahydro-1,2,5,7 furo [3,4-d] pyridazine **208**. Cette réaction nous permet de constater la stabilité du système dihydrofuro [3,4-d] pyridazine.

TABLEAU XLVIII



En utilisant des conditions d'hydrogénation identiques aux précédentes, l'oxo-1 chloro-4 dihydro-1,2 furo [3,4-d] pyridazine **146** ne réagit pas . Par contre, hydrogénée sous une pression de 20kg , elle subit à la fois une déshalogénéation du cycle pyridazinique, et une hydrogénation partielle du furanne pour conduire au dérivé **208** déjà obtenu au cours de la réaction précédente .

Il faut noter que les hydrogénations catalytiques des dérivés **14** et **146** ne constituent une synthèse univoque ni de l'hexahydroxyfuro [3,4-d] pyridazine **205** ni de la tétrahydrofuropyridazine **208** . Ces réactions pouvaient également conduire aux structures **209** , **210** , **211** ou **212** .



L'examen des spectres de RMN permet de lever l'ambiguïté. En effet, les spectres effectués dans le DMSO ne présentent plus les signaux caractéristiques des protons α furanniques qui se trouvent vers 8,70 - 8,90 ppm dans la chloro-4 oxo-1 dihydro-1,2 furo [3,4-d] pyridazine **108** ; par contre, on trouve un signal vers 5 ppm pouvant correspondre aux protons α dihydrofuranniques .

D'autre part, la présence d'un signal unique vers 5 ppm élimine les structures **209**, **210** , **211** pour lesquelles les protons furanniques ne sont pas équivalents et doivent donc présenter des déplacements chimiques distincts ainsi que les constantes de couplage caractéristiques des dihydro-2,3 furannes (103), (104) , (105) .

Enfin la structure **212** est éliminée non seulement par l'absence des signaux correspondants aux protons α furanniques, mais aussi par la présence d'un signal à 8,10 ppm qui est caractéristique du proton H_4 des furopyridazines .

Les essais d'hydrogénation de furo [3,4-d] pyridazines méthylées sur le furanne ont été tentés. La méthyl-7 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [3,4-d] pyridazine n'a pas pu être hydrogénée . Il est bien connu que l'hydrogénation d'oléfines est sensible à l'encombrement stérique, on peut donc admettre que la présence du groupement méthyle sur le furanne est suffisante pour empêcher cette réaction .

Hydrogénation de furo [2,3-d] pyridazines .

Les furo [2,3-d] pyridazines ne sont pas aussi facilement réduites que les furo [2,3-d] pyridazines .

Les dioxo-4,7 et méthyl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazines **197** et **16** ne sont pas hydrogénés par réaction à température et pression ordinaires en présence de charbon palladié .

De même les réductions catalytiques de la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine **96** , de la dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine **95** et de la méthyl-2 dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine **101** ont conduit uniquement à une déshalogénation et ont été utilisées comme méthode de préparation de la furo [2,3-d] pyridazine **12** , ou de la méthyl-2 furo [2,3-d] pyridazine **102** .

Le seul exemple d'hydrogénation de furo [2,3-d] pyridazine est celui observé au cours de la réduction de la chloro-7 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine **113** . Par réaction à température et pression ordinaires, on observe en plus de la déshalogénation en 7 , une hydrogénation du cycle furannique, conduisant à un mélange d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine **109** et d'oxo-4 tétrahydro-2,3,4,5 furo [2,3-d] pyridazine **213**. En effet le spectre de RMN effectué dans le DMSO, présente non seulement les signaux et les couplages caractéristiques du composé **109** ($H_2 = 7,12$ ppm , $H_7 = 8,50$ ppm , $J_{H_2H_3} = 2,2$ Hz , $J_{H_3H_7} = 0,7$ Hz) , mais aussi des signaux et des couplages que l'on peut attribuer au composé **213** , à savoir 2 triplets centrés sur 2,99 et 4,69 ppm présentant un couplage d'environ 9 Hz caractéristique des protons α , β dihydrofuranniques, et un singulet à 7,87 ppm correspondant au proton diazinique.

Les résultats des hydrogénations catalytiques effectuées sur les furopyridazines montrent qu'en général ces réactions ne modifient pas le cycle diazinique, et que les systèmes dihydrofuropyridaziniques formés sont stables. Une étude plus détaillée de leur réactivité pourrait donc probablement être effectuée assez facilement .

Septième Partie

SYNTHÈSE DIRECTE D'AMINO- ET
D'HYDRAZINOFUROPYRIDAZINES .

La préparation de dérivés dihydrazinés d'homologues bicycliques de la pyridazine a été effectuée par réaction directe entre des ortho-dinitriles à caractère aromatique et l'hydrazine. C'est ainsi que la dihydrazino-1,4 phtalazine a été synthétisée à partir du dinitrile o-phtalique (106).

Cependant, par une réaction du même type, Patel et Castle (18) ont obtenu une diamino-1,4 pyrazino pyridazine à la place du dérivé dihydraziné attendu .

De même Roques a préparé à partir du dicyano-2,3 thiophène la diamino-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine (1). Nous avons obtenu une diamine analogue dans la série de la furo [2,3-d] pyridazine. Dans le but d'étudier le mécanisme de cette réaction, nous avons cherché à mettre en évidence un intermédiaire éventuel, car le caractère moins aromatique du furanne, nous permettait d'espérer l'isolement plus facile d'un composé non cyclisé .

Le dicyano-2,3 furanne **51** chauffé pendant deux heures dans l'éthanol au reflux avec l'hydrate d'hydrazine conduit à un nitrile hydrazidine, hydraté avec une molécule d'eau pouvant présenter la structure **215** ou **215 bis** .

Le spectre de RMN effectué dans le DMSO présente deux signaux à 6,96 ppm et 7,82 ppm correspondants aux deux protons furanniques et deux signaux à 3,48 et un signal à 5,80 ppm qui disparaît après deutération correspondant aux groupements NH_2 . De plus, le spectre IR présente une bande CN à 2230 cm^{-1} et des bandes à 3420 et 3570 cm^{-1} . D'autre part, chauffé en milieu alcalin avec le chlorure de benzoyle, le nitrile hydrazidine conduit au dérivé caractéristique **216** .

La structure **215** semble plus probable que la structure **215 bis** à cause de la plus grande réactivité de la position α du furanne ; celle-ci a été montrée à titre d'exemple, grâce à l'hydrolyse acide partielle du dinitrile **51**, qui conduit au carboxamido-2 cyano-3 furanne **224** dont la structure a été établie par comparaison avec le dérivé obtenu par synthèse univoque en amidifiant le carbéthoxy-2 cyano-3 furanne **60** (point de fusion et spectre IR identiques).

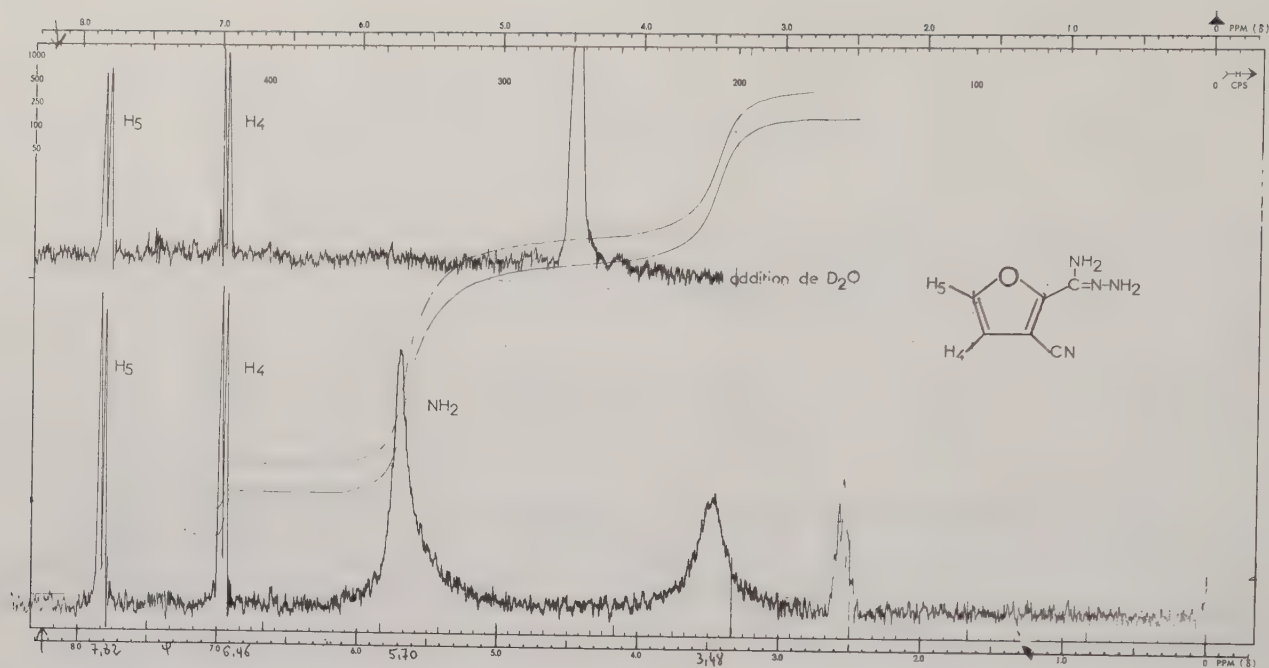


Figure 23

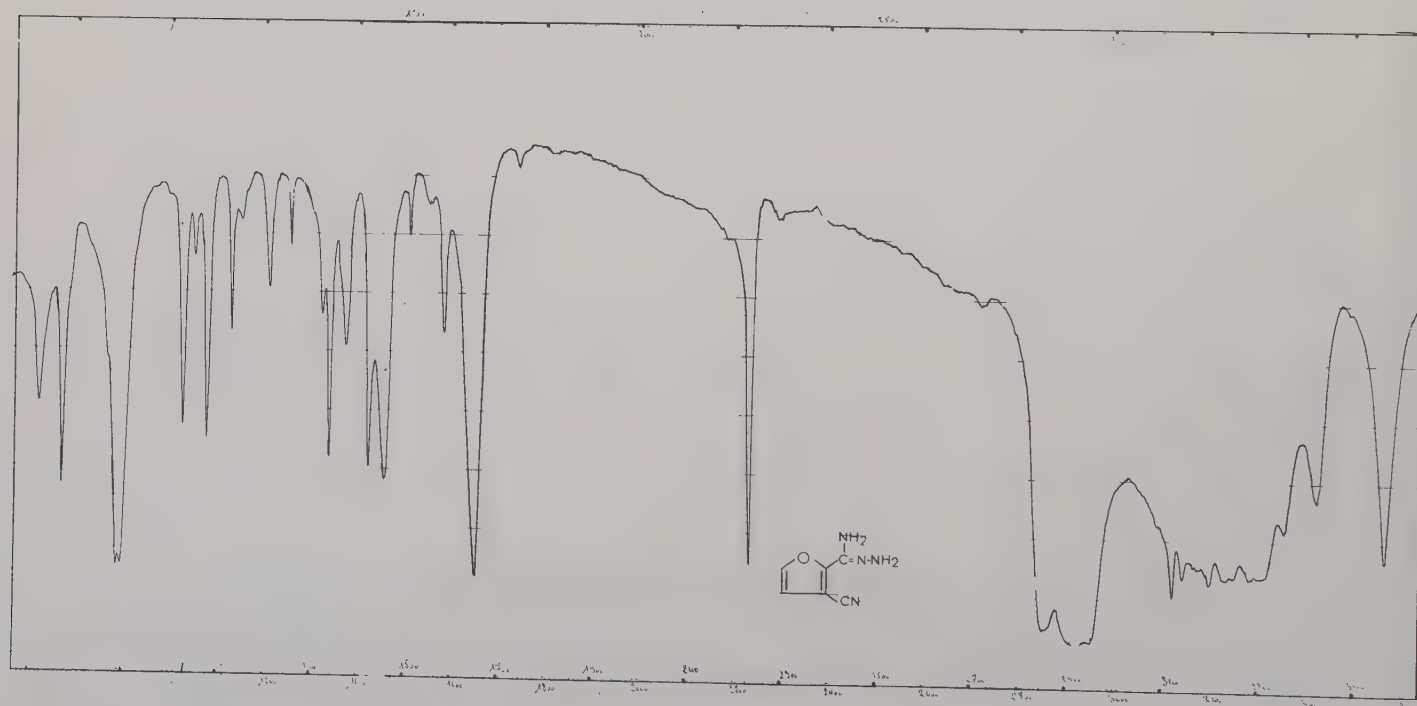


Figure 24

Un intermédiaire analogue a été mis en évidence par Roques (1) dans la cyclisation du dicyano-2,3 thiophène, mais dans ce cas l'hydrazidine-nitrile n'a pu être étudiée car tout traitement y compris les essais de recristallisation provoque sa cyclisation en diamino-1,4 thiéno [2,3-d] pyridazine .

La cyclisation du nitrile-hydrazidine en diamino-4,7 furo [2,3-d] pyridazine peut s'effectuer de différentes manières : par reflux pendant deux heures dans le méthanol en présence d'hydrazine, par chauffage au bain-marie pendant deux heures dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique, ou par reflux pendant deux heures dans le xylène. Toutefois quelque soit la méthode utilisée, on obtient la diamino-4,7 furo [2,3-d] pyridazine **217** à l'état hydraté . La structure de cette amine est prouvée par les éléments suivants :

- 1/ formation d'un dérivé caractéristique, le dérivé diacétylé **218** ;
- 2/ préparation d'un mono chlorhydrate **219** soit à partir du nitrile hydrazidine, soit à partir de l'amine elle-même ;
- 3/ étude de ses spectres IR et de RMN ; le spectre IR présente des bandes à 1630 , 3350 et 3485 cm^{-1} que l'on peut attribuer à la présence de groupement NH .Le spectre de RMN présente deux massifs à 5,88 et 5,71 ppm correspondant chacun à deux protons et disparaissent par échange isotopique .

L'existence d'un nitrile-hydrazine et sa cyclisation en diamino-4,7 furo [2,3-d] pyridazine nous permettent de proposer le mécanisme suivant pour ce type de réaction : attaque nucléophile de l'hydrazine sur le dicyano-furanne pour conduire au nitrile hydrazine, puis attaque intramoléculaire du carbone positif du nitrile par l'azote terminal du groupement $=\text{N}-\text{NH}_2$. On aboutit alors à une forme imino-amine tautomérisable en diamino-4,7 furo [2,3-d] pyridazine .

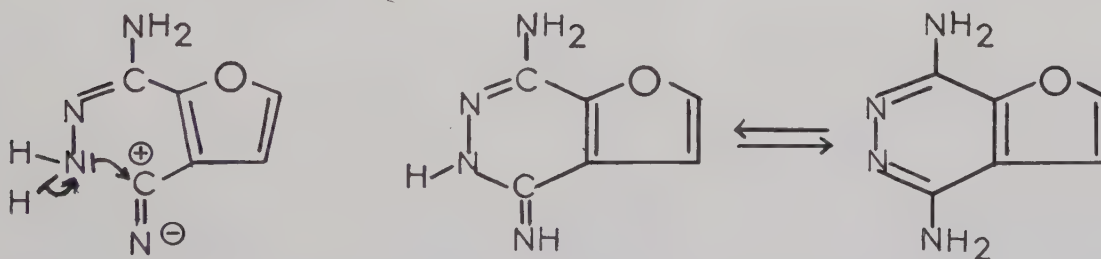
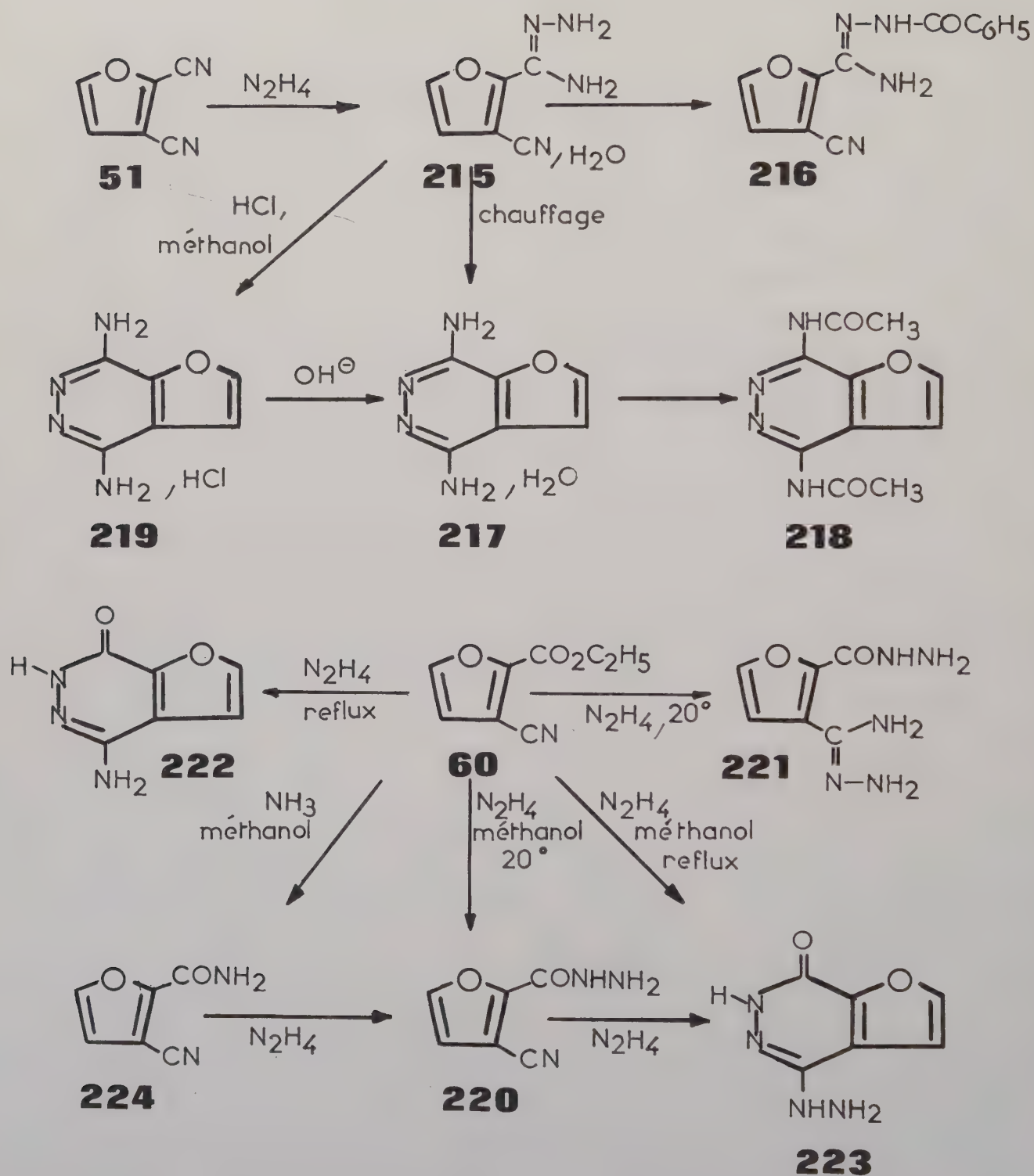


TABLEAU XLIX



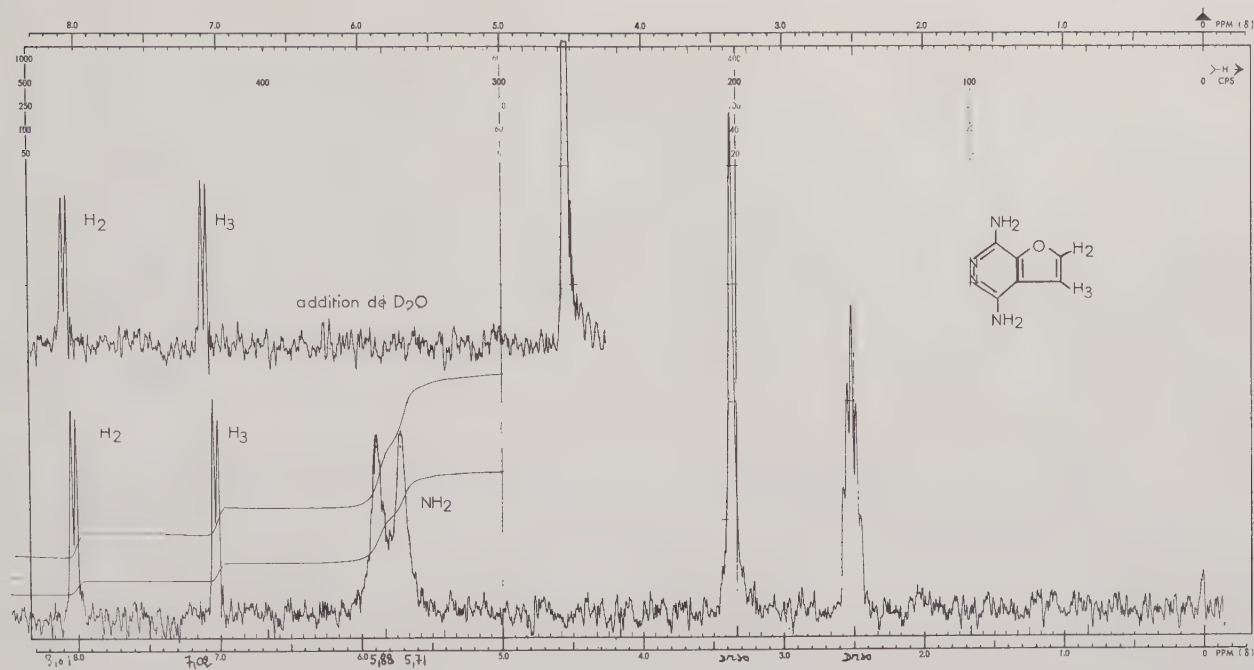


Figure 25.

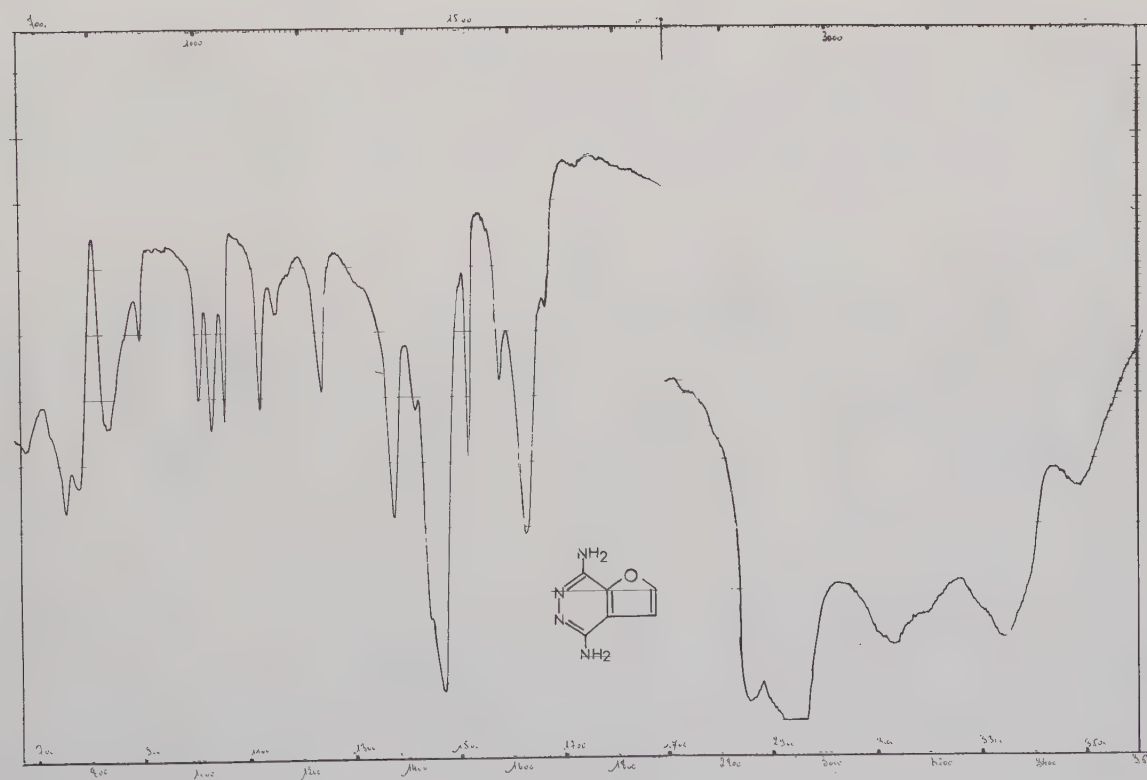
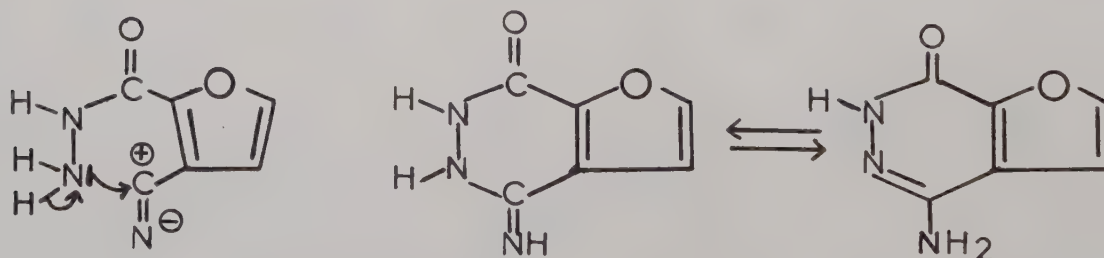


Figure 26.

L'étude du mécanisme de ces cyclisations a pu être complétée par l'examen des différents composés obtenus par action de l'hydrazine sur le carbéthoxy-2 cyano-3 furanne **60**. En effet, en faisant varier les conditions opératoires, on peut modifier le terme de la réaction, ce qui permet de préciser la nature des intermédiaires réactionnels. Si l'on traite le carbéthoxy-2 cyano-3 furanne par l'hydrazine pendant deux heures à 100°, il se forme directement un composé de structure cyclique : l' amino-4 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **222**. Par contre, porté au reflux deux heures dans l'éthanol avec l'hydrazine, l'ester nitrile **60** est transformé en un autre système cyclisé, l'hydrazino-4 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **223**.

Pour interpréter ces deux résultats, nous avons cherché à isoler des intermédiaires non cyclisés, par une réaction plus douce : en faisant agir l'hydrazine pendant 1 heure à température ambiante sur une solution éthanolique de l'ester nitrile **60** on a pu isoler deux composés : l'hydrazide nitrile **220** insoluble dans l'éthanol et l'hydrazide hydrazidine **221** soluble dans l'éthanol. Ce dernier, porté 1 heure à reflux dans l'éthanol, se cyclise en hydrazino-4 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine **223**. Ces constatations nous permettent de proposer les mécanismes suivants pour les deux types de cyclisation obtenues.

La fonction ester du carbéthoxy-2 cyano-3 furanne est attaquée en premier pour conduire à un hydrazide nitrile, qui est cyclisé par chauffage à 100° en dérivé **222** selon un mécanisme du même type que celui proposé pour la synthèse de la diaminofuropyridazine **217** à savoir : attaque du carbone positif de la fonction nitrile par l'azote terminal du groupement hydrazide ; on obtient une forme amino-oxo qui est tautomérisable en une forme amino-oxo **222**.



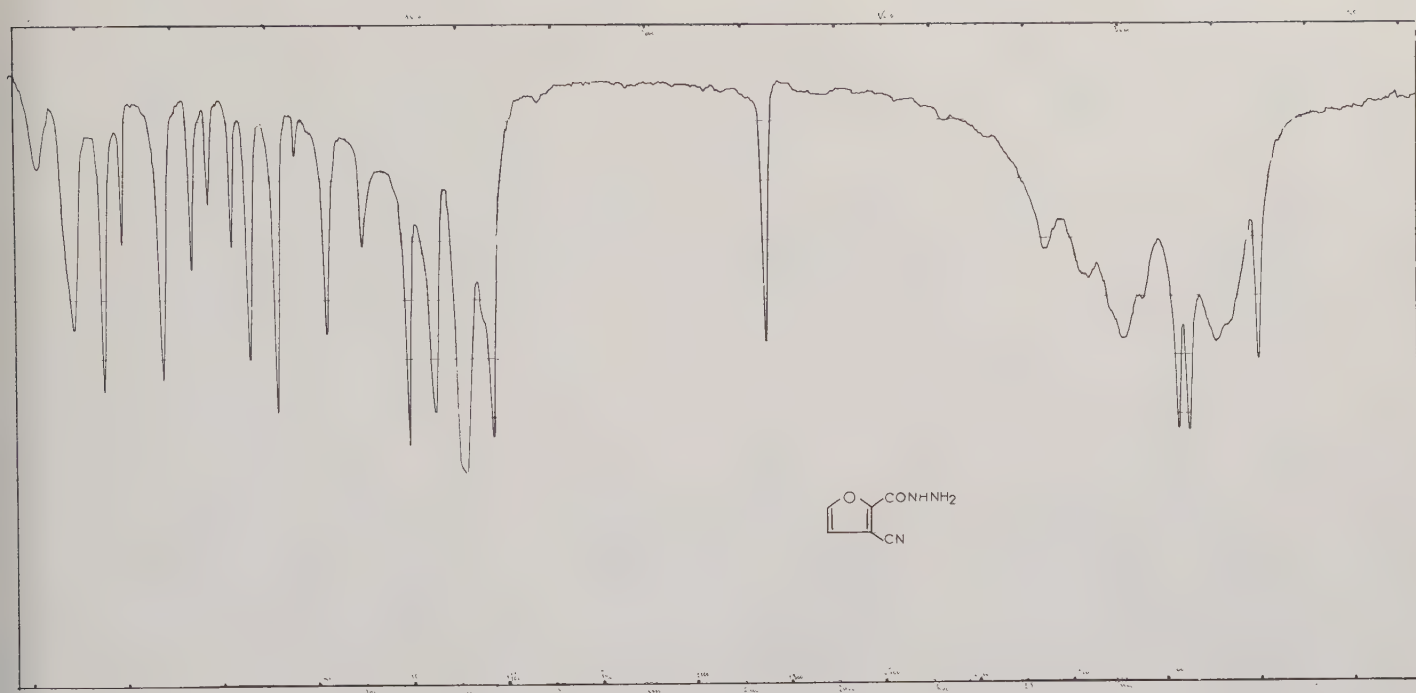


Figure 27.

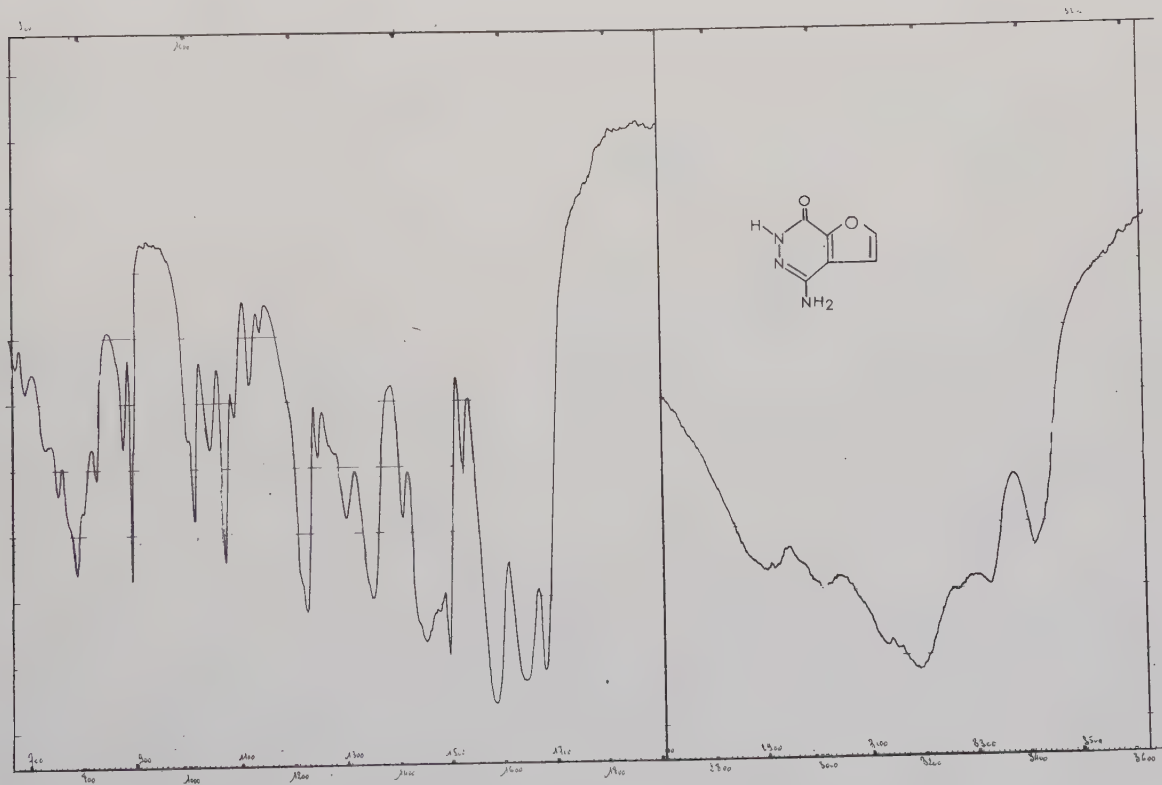
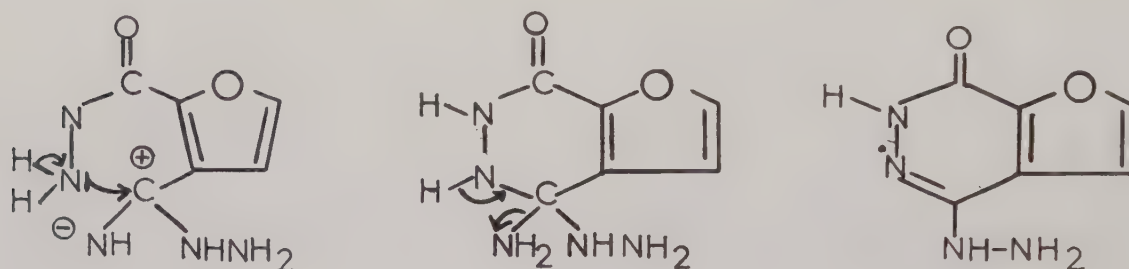


Figure 28.

Lorsque l'on chauffe l'ester nitrile **60** dans l'éthanol avec l'hydrazine, on forme, comme précédemment, l'hydrazide nitrile **220** mais le reflux dans l'éthanol n'est pas suffisant pour provoquer la cyclisation et l'hydrazine attaque le second groupement fonctionnel c'est-à-dire le nitrile conduisant ainsi à l'hydrazide hydrazidine **221**. La cyclisation se produit par attaque nucléophile du carbone positif du groupement hydrazidine par l'azote terminal de l'hydrazide. Il se formerait intermédiairement un système cyclique non aromatique avec un carbone sp_3 en 4. Cette forme instable retrouverait un caractère aromatique en éliminant une molécule d'ammoniac.



Nous envisageons de poursuivre l'étude de ces cyclisations en utilisant d'autres dérivés orthodisubstitués furanniques en 2,3 et en le complétant par le même travail sur des dérivés orthodisubstitués furanniques en 3,4.

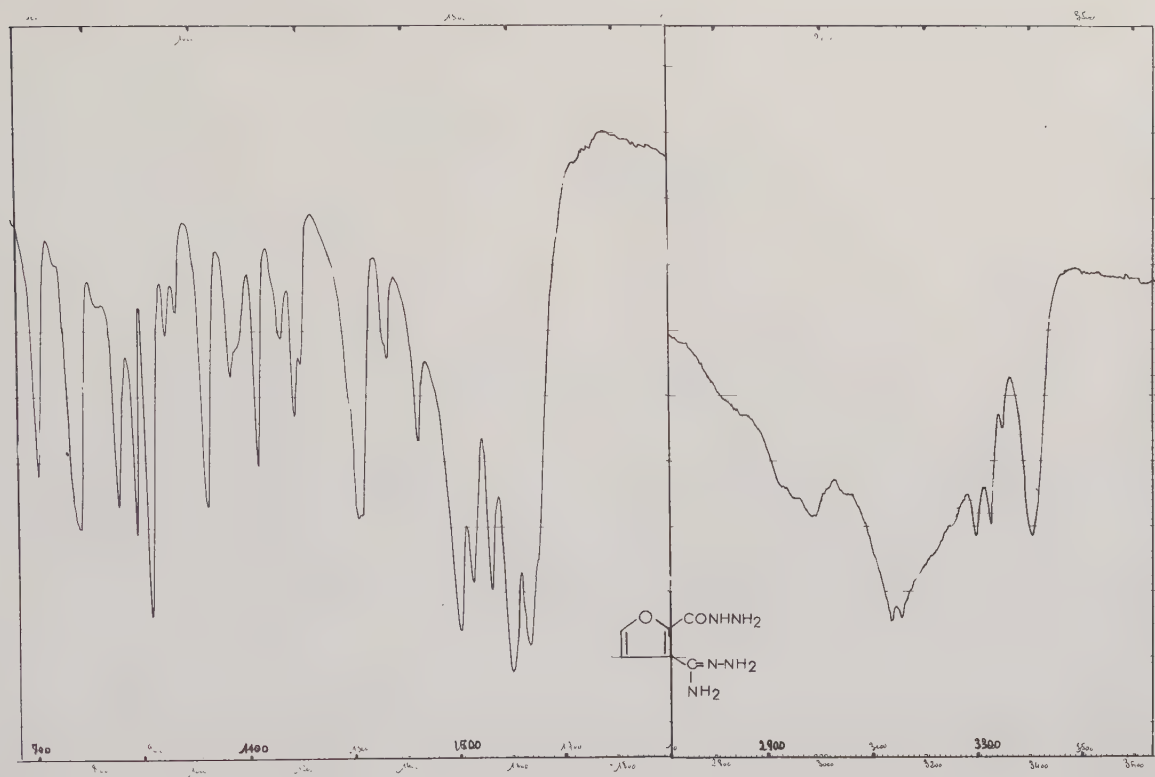


Figure 29.

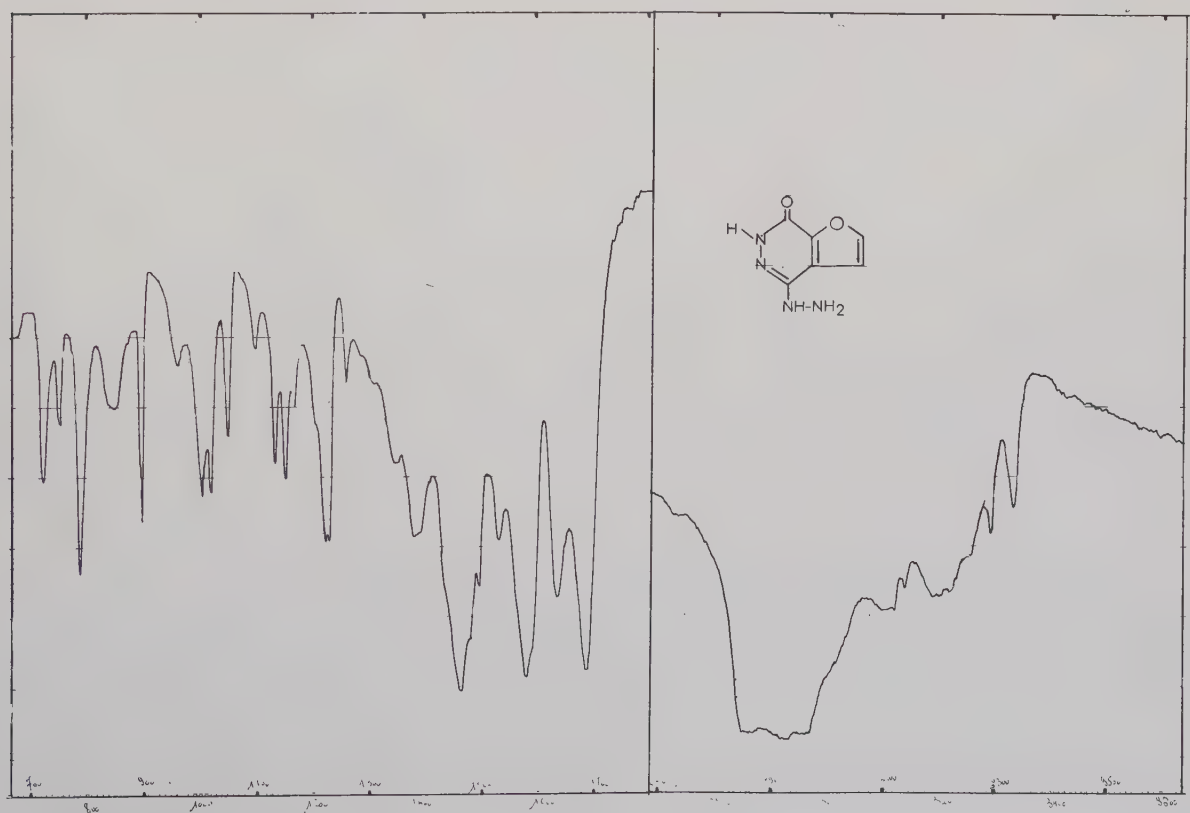


Figure 30.

PARTIE EXPERIMENTALE

- les points de fusion sont pris au bloc Maquenne ;
- les spectres IR sont faits en KBr ou dans le nujol sur UNICAM SP 100 ou sur PERKIN ELMER 337 ;
- les spectres de RMN ont été effectués sur un appareil VARIAN A 60, les déplacements chimiques sont exprimés en δ par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme référence interne . Les constantes de couplage sont exprimées en hertz ;
- les réactions faisant intervenir les organolithiens sont faites sous azote en milieu anhydre .

1/ DERIVES FURANNIQUES CARBONYLES .

Dibromo - 2,3 carboxy - 5 furanne 20 .

On place dans un ballon une solution de 260 g (1,020 mole) de dibromo - 2,3 furfural dans un litre de dioxanne, puis une solution de 130 g de soude dans 1,5 l d'eau. On ajoute sous agitation, par petites fractions 320 g (2,025 mole) de KMnO_4 de façon que la température ne dépasse pas 60° . On laisse agiter six heures puis on filtre le précipité de MnO_2 formé . Celui-ci est lavé trois fois à l'eau bouillante . On réunit les phases aqueuses et acidifie à $\text{pH} = 1$ sous agitation . L'acide précipite . $p = 179$ g (0,662 mole) , $F = 172^\circ$. (Litt. (30) $F = 172^\circ$) Rdt 65 % .

Bromo - 3 furanne 42 .

L'éthyl lithium est préparé à -5° par action de 15,4 g (0,14 mole) de bromure d'éthyle sur 1,96 g (0,28 at) de lithium dans 40 ml d'éther. On ajoute à même température 20 g (0,0884 mole) de dibromo - 2,3 furanne, et on agite pendant 40 minutes entre 0° et 10° . Enfin, on hydrolyse et extrait à l'éther . Après distillation, (E_b $95 - 102^\circ$ à la pression ordinaire), on obtient 7,5 g (0,051 mole) de bromo - 3 furanne (Litt. (28) $E_b = 102,5^\circ$) Rdt 57,5 % .

Triiodo - 2, 3, 4 furanne 43 .

A 0,63 g (0,026 at) de tournure de Mg dans 10 ml de T.H.F. on ajoute un mélange de 10 g (0,017 mole) de tétraiodofuranne et de 5,8 g (0,053 mole) de bromure d'éthyle dans 25 ml de T.H.F. de façon à maintenir un reflux énergétique. Dès la fin de l'addition on hydrolyse, acidifie et extrait à l'éther. On obtient 7 g (0,016 mole) de cristaux

blancs brunissant très rapidement à l'air, recristallisables dans l'hexane . F 72° .
Rdt 89 %

Analyse : $C_4H O I_3$.

Calc. %	:	C 10,76	H 0,22	I 85,43
Tr	:	10,71	0,25	85,65

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $H_5 = 7,62$ ppm (singulet) .

Diiodo - 3,4 furanne 44.

À 13,8 g (0,567 mole) de Mg dans 50 ml de T.H.F. , on ajoute une solution de 110 g (0,192 mole) de tétraiodofuranne et de 129 g (1,18 mole) de bromure d'éthyle dans 250 ml de T.H.F. , de façon à maintenir un reflux vigoureux. On hydrolyse, acidifie, extrait à l'éther et enfin distille . On obtient 29,7 g (0,093 mole) d'une huile jaune clair. Eb 1,5 = 73° . Rdt 48 % .

Analyse : $C_4H_2 I_2 O$.

Calc %	:	C 15,02	H 0,63	I 79,35
Tr	:	14,85	0,87	79,16

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : H_2 et H_5 à 7,41 ppm

Iodo - 3 furanne 23 .

On prépare l'éthyllithium à partir de 8,2 g (0,075 mole) de bromure d'éthyle et 1,05 g (0,15 at) de lithium dans 60 ml d'éther à - 5° . On ajoute à - 45° , en 10 mn 20 g (0,0625 mole) de diiodo - 3,4 furanne et on agite 15 mn à la même température. On hydrolyse, acidifie et extrait à l'éther . Après distillation , on obtient 5 g (0,026 mole) d'iodo - 3 furanne . $E_b 760$ 137° - 139° . (Litt. (31) $E_b 732$ mm 132,2°). Rdt 41 % .

Formyl - 3 cyano - 4 furanne 45 .

On ajoute à - 15° 0,32 g (0,0084 mole) d'hydruure de lithium aluminium à une solution de 1 g (0,0084 mole) de dicyano - 3,4 furanne dans 60 ml d'éther . On agite 2 h à - 15° , puis on hydrolyse et extrait à l'éther . On obtient 0,486 g (0,0040 mole) du composé 45 . F = 116° -Sublimable à 100° sous 0,1 mm . Rdt. 48 % .

Analyse : $C_6H_3 NO_2$.

Calc. %	,	C 59,51	H 2,50	N 11,57	O 26,43
Tr	:	59,71	2,68	11,63	26,43

Spectre IR (KBr) $\nu_{C \equiv N}$ à 2252 cm^{-1} $\nu_{C=O}$ à 1695 cm^{-1}

Spectre de RMN (CDCl_3) : $\text{H}_2 = 8,25$ ppm (doublet)
 $\text{H}_5 = 8,13$ ppm (doublet)
 $\text{CHO} = 10,09$ ppm (singlet)
 $J_{\text{H}_2 \text{H}_5} = 1,6$ hertz.

Diformyl - 3,4 furanne 40.

A une solution de 1 g (0,0084 mole) de dicyano - 3,4 furanne dans 60 ml d'éther, on ajoute à -15° 0,64 g (0,017 mole) d'hydruure de lithium aluminium. On maintient 2 h à la même température puis on hydrolyse et extrait à l'éther. On obtient 0,176 g (0,0014 mole) du composé **40**. F. 78° identique à celui trouvé par Trofimenko (46). Rdt 16 %.

Dicarboxamido - 2,3 furanne 48.

15 g (0,082 mole) de carbéthoxy - 2 carboxamido - 3 furanne sont dissous dans 400 ml de méthanol saturé d'ammoniac. On laisse en contact 12 heures. On essore le diamide **48** formé.

$p = 10$ g (0,065 mole) — F = 280° recristallisable dans l'eau. Rdt 80 %.

Analyse : $\text{C}_6 \text{H}_6 \text{N}_2 \text{O}_3$.

Calc. %	:	C 46,76	H 3,92	N 18,18
Tr	:	46,94	4,11	18,08

Spectre IR (nujol) $\nu_{\text{CO}} = 1685$ et 1710 cm^{-1}
 $\nu_{\text{NH}} = 3265$ et 3360 cm^{-1}

Dicyano - 2,3 furanne 51.

On chauffe à reflux pendant 1 heure, 10 g de dicarboxamido - 2,3 furanne (0,065 mole) dans 50 ml d'oxychlorure de phosphore. Après évaporation à sec sous vide on hydrolyse puis extrait au chloroforme. On obtient une huile incolore. $p = 5,5$ g (0,047 mole). $E_{b_1} 69 - 70^\circ$. Rdt 72 %.

Analyse : $\text{C}_6 \text{H}_2 \text{N}_2 \text{O}$.

Calc. %	:	C 61,02	H 1,71	N 23,72
Tr	:	61,11	1,92	23,64

Spectre IR (liquide) $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ à 2255 cm^{-1}

Spectre de RMN (CDCl_3) $\text{H}_4 = 6,84$ ppm (doublet)
 $\text{H}_5 = 7,72$ ppm (doublet)
 $J_{\text{H}_4 \text{H}_5} = 1,8$ Hz.

Diformyl - 2,3 furanne 54 (1ère méthode).

A une solution de 3 g (0,025 mole) de dicyano - 2,3 furanne dans 50 ml de ben-

zène anhydre, on ajoute lentement sous azote, une solution de 10,5 ml (0,057 mole) d'hydruure de diisobutyl aluminium dans 15 ml de benzène anhydre. Après agitation, 1 heure 30 à température ambiante, le complexe est décomposé par addition de méthanol; on hydrolyse, acidifie, extrait à l'éther. On obtient 2,15 g (0,0168 mole) du dialdéhyde. Cristaux blancs. F 46° sublimable sous 0,1 mm à 110°. Rdt 68 %.

Analyse : $C_8H_4O_3$.

Calc. % : C 58,07 H 3,25

Tr : 58,35 3,56

Spectre IR (KBr) : bande C = O à 1695 cm^{-1} et 1700 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$) $H_4 = 7,00\text{ ppm}$ (sextet), $H_5 = 7,69\text{ ppm}$ (octet), CHO en 2 = $10,03\text{ ppm}$ (quadruplet), CHO en 3 = $10,42\text{ ppm}$ (quadruplet); $J_{H_4H_5} = 1,9\text{ Hz}$, $J_{CHO_2H_5} = 0,25\text{ Hz}$, $J_{CHO_3H_5} = 0,55\text{ Hz}$, $J_{CHO_2H_4} = 0,5\text{ Hz}$, $J_{CHO_3H_4} = 0,40\text{ Hz}$.

Dicarboxamido - 2,4 furanne 46.

Il est préparé comme le dicarboxamido - 2,3 furanne 48. A partir de 10 g (0,0543 mole) de dicarbométhoxy - 2,4 furanne, on obtient 7 g (0,0454 mole) du composé 46. Cristaux blancs. F 318° recristallisable dans l'eau. Rdt 84 %.

Analyse : $C_8H_6N_2O_3$.

Calc % : C 46,76 H 3,92 N 18,18

Tr : 46,38 3,84 18,52

Spectre IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ à 1660 cm^{-1}
 ν_{N-H} à 3150 et 3360 cm^{-1}

Spectre de RMN (DMSO) : $H_3 = 7,38\text{ ppm}$ (doublet), $H_5 = 8,12\text{ ppm}$ (doublet), $J_{H_3H_5} = 0,8\text{ Hz}$.

Dicyano - 2,4 furanne 52.

Il est obtenu comme le dicyano - 2,3 furanne par déshydratation à l'oxychlorure de phosphore du dicarboxamido - 2,4 furanne 46. 7 g (0,0454 mole) du composé 46 fournissent 4,8 g (0,0406 mole) de dicyano - 2,4 furanne. F 111° - 112°. Sublimable sous 0,1 mm à 100°. Rdt 89,5 %.

Analyse : $C_8H_2ON_2$.

Calc % : C 61,02 H 1,71 N 23,72

Tr : 61,24 1,82 23,81

Spectre IR (KBr) : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ à 2255 et 2268 cm^{-1}

Spectre de RMN (CDCl_3) : Un doublet à 7,34 ppm (proton en 3) et un doublet à 8,12 ppm (proton en 5) , $J_{\text{H}_3\text{H}_5} = 0,7 \text{ Hz}$.

Diformyl - 2,4 furanne 55 .

2 g (0,0169 mole) de dicyano - 2,4 furanne réagissent sur 7 ml (0,0380 mole) d'hydruure de diisobutylaluminium selon le procédé décrit pour le composé **54** . On obtient 1,48 g (0,0119 mole) du diformyl - 2,4 furanne . Cristaux blancs . F 83° . Sublimable à 80° sous 0,1 mm . Rdt 70 % .

Analyse : $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_3$.

Calc %	:	C 58,07	H 3,25	O 38,68
Tr	:	58,30	3,41	38,92

Spectre IR (KBr) : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ à 1688 cm^{-1}

Spectre de RMN (CDCl_3) : $\text{H}_3 = 7,58 \text{ ppm}$ (doublet) , $\text{H}_5 = 8,32 \text{ ppm}$ (triplet) , $\text{CHO}_2 = 9,78 \text{ ppm}$ (doublet) , $\text{CHO}_4 = 10,05 \text{ ppm}$ (singulet) , $J_{\text{H}_3\text{H}_5} = 0,80 \text{ Hz}$, $J_{\text{CHO}_2\text{H}_5} = 0,60 \text{ Hz}$.

Diformyl - 2,5 furanne 56 .

Il est préparé comme le composé **54** à partir de 2 g (0,0169 mole) de dinitrile **53** et de 7 ml (0,0380 mole) d'hydruure de diisobutylaluminium . Le composé obtenu est identique à celui formé par oxydation nitrique du chlorométhyl - 5 furfural (**54**) . F 110° , p = 1,38 g (0,0112 mole) . Rdt 66 %

Méthyl - 5 dicyano - 2,3 furanne 58 .

5 g (0,0297 mole) de méthyl-5. dicarboxamido - 2,3 furanne sont déshydratés par chauffage 15 mn à reflux dans 12 ml d'oxychlorure de phosphore, suivant la technique précédemment décrite. L'huile obtenue est distillée. Eb = 130° , p = 3,5 g (0,265 mole) . Rdt 89 % .

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_4\text{ON}_2$.

Calc %	:	C 63,63	H 3,05	N 21,20
Tr	:	63,99	3,38	20,75

Spectre IR (nujol) : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ à 2230 et 2240 cm^{-1}

Méthyl - 5 diformyl - 2,3 furanne 59 .

0,900 g (0,0069 mole) du composé **58** réagissent avec 3 ml (0,015 mole) d'hydruure de diisobutylaluminium selon des conditions opératoires identiques à celles utilisées pour le composé **54** . On obtient 0,62 g (0,0045 mole) de méthyl - 5 diformyl - 2,3 furanne. F 77° . Sublimable à 80° sous 0,1 mm. Rdt 65 % .

Analyse : C₇ H₆ O₃ .

Calc %	:	C 60,87	H 4,38
Tr	:	60,55	4,56

Spectre IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ à 1670 cm⁻¹

Spectre de RMN (CDCl₃) : CH₃ = 2,47 ppm (doublet) , H₄ = 6,59 ppm (multiplet) , CHO en 2 = 9,95 ppm , CHO en 3 = 10,40 ppm .

Carbéthoxy - 2 cyano - 3 furanne 60 .

12 g (0,065 mole) d'ester amide **30 a** et 60 ml d'oxychlorure de phosphore sont chauffés 1 heure à reflux . Après hydrolyse et extraction au chloroforme, 10 g (0,060 mole) du composé **60** sont isolés . Cristaux blancs . F 81° . Sublimables à 110 sous 0,5 mm . Rdt 92 % .

Analyse : C₈ H₇ O₃ N .

Calc %	:	C 58,18	H 4,27	N 8,48
Tr	:	58,26	4,42	8,62

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C\equiv N}$ à 2245 cm⁻¹ et $\nu_{C=O}$ à 1735 cm⁻¹

Spectre de RMN (CDCl₃) : CH₃ = 1,44 ppm (triplet) ; CH₂ = 4,49 ppm (quadruplet) , H₄ = 6,81 ppm (doublet) , H₅ = 7,68 ppm (doublet) , J_{H₄H₅} = 2 Hz .

Carboxy - 2 carboxamido - 3 furanne 61 a .

On porte à reflux pendant 1 heure 5 g (0,0273 mole) de carbéthoxy - 2 carboxamido - 3 furanne et 1,30 g (0,056 at) de sodium dissous dans 40 ml d'éthanol absolu. On évapore à sec , reprend par l'eau et acidifie . Un précipité blanc se forme, il est essoré, lavé 2 fois à l'eau et séché . On obtient 3,50 g d'ester amide **61 a** sublimable à 240° sous 0,4 mm . Rdt 82 % .

Analyse : C₈ H₅ O₄ N .

Calc %	:	C 46,46	H 3,25	N 9,03
Tr	:	46,71	3,26	9,15

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ à 1660 et 1715 cm⁻¹ , ν_{N-H} à 3220 et 3380 cm⁻¹ .

Carboxy - 2 cyano - 3 furanne 61 b .

Une solution de 3,5 g (0,0225 mole) d'acide amide **61 a** dans 18 ml d'oxychlorure de phosphore est portée à reflux 1 heure . Après hydrolyse et extraction au chloroforme on obtient 2,70 g (0,0196 mole) du nitrile acide **61 b** sublimable à 175° sous 0,1 mm .

F 183° [litt. F = 183° (63)] . Rdt 82 % .

Carboxy - 3 carboxamido - 4 furanne 63 .

L'hydrolyse partielle par 2 g (0,035 mole) de potasse en milieu méthanolique, de 5 g (0,027 mole) de dicarbométhoxy - 3,4 furanne conduit au carboxy - 3 carbométhoxy-4 furanne **62** avec un rendement de 54 % . F 136° [litt. (64) F 136°] .

On dissout 4,70 g (0,0276 mole) d'ester acide dans 100 ml de méthanol saturé d'ammoniac et on chauffe 3 heures à 100° en autoclave . Après évaporation à sec, on isole 3,54 g (0,0228 mole) d'acide amide sublimable à 250° sous 0,1 mm . F 268° . Rdt 82 % .

Analyse : $C_8H_5O_4N$.

Calc %	:	C 46,46	H 3,25	N 9,03
Tr	:	46,55	3,29	9,16

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ à 1685 cm^{-1}

Spectre de RMN (DMSO) . Un signal à 8,40 ppm (protons en 2 et en 5) .

Chlorure de l'acide cyano - 4 furanne carboxylique-3 64 .

On porte à reflux 30 mn, 3,5 g (0,0225 mole) d'acide amide **63** dans 35 ml d'oxychlorure de phosphore, en présence de 2 ml de pyridine . Après hydrolyse et extraction au chloroforme, on obtient 3 g (0,0192 mole) du composé **64** sublimable à 90° sous 1 mm . F 100° . Rdt 85 % .

Analyse : $C_8H_2O_2NCl$.

Calc %	,	C 46,33	H 1,29	N 9,00	Cl 22,78
Tr	:	46,60	1,41	8,98	Cl 22,64

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C\equiv N}$ à 2260 cm^{-1} et $\nu_{C=O}$ à 1775 cm^{-1} .

Spectre de RMN (CDCl₃) . Un doublet à 8,05 ppm (proton en 5) et un doublet à 8,27 ppm (proton en 2) , $J_{H_2H_5} = 1,5$ Hz .

Carboxy - 3 cyano - 4 furanne 65 .

On agite 2 heures à température ambiante 3 g (0,0192 mole) du chlorure d'acide **64** dans 50 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis on acidifie : l'acide précipite . On obtient 2 g (0,0146 mole) du carboxy - 3 cyano - 4 furanne : cristaux blancs .

F 210° sublimable à 200° sous 0,5 mm. Rdt 75 % :

Analyse : $C_8H_3O_3N$.

Calc %	:	C	52,56	H	2,21	N	10,22
Tr	:		52,73		2,31		10,12

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C\equiv N}$ à 2265 cm^{-1} et $\nu_{C=O}$ à 1715 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) . Un doublet à 8,55 ppm (proton en 2) et un doublet à 8,76 ppm (protons en 5) $J_{H_2H_5} = 1,60$ Hz .

Carboxy - 3 formyl - 4 furanne 66 (méthode I).

A 0,6 g (0,0043 mole) de carboxy - 3 cyano - 4 furanne dans 40 ml de benzène anhydre sont ajoutés 3 ml (0,015 mole) d'hydruure de diisobutylaluminium. Après une heure d'agitation à température ambiante, on hydrolyse et extrait à l'éther. On obtient 0,110 g (0,0008 mole) de l'acide aldéhyde **66**. F 116° sublimable à 110° sous 1 mm de Hg. Rdt 18 %.

Analyse : $C_8H_4O_4$.

Calc %	:	C	51,44	H	2,88	O	45,68
Tr	:		51,39		3,12		45,62

Spectre IR (KBr) $\nu_{C=O}$ à 1705 et 1750 cm^{-1} .

Spectre de RMN (CDCl₃) . Un signal à 8,27 ppm (protons en 2 et en 5), proton aldéhydique à 9,99 ppm, proton acide à 10,97 ppm.

Méthyl - 2 carbométhoxy - 3 carboxamido - 4 furanne 67.

12 g (0,060 mole) de méthyl - 2 dicarbométhoxy - 3,4 furanne sont dissous dans 100 ml de méthanol saturé d'ammoniac, et laissés en contact pendant 24 heures. On obtient 4,25 g (0,023 mole) du composé **67**, recristallisable dans l'éthanol. F 284° . Rdt 38 %.

Analyse : $C_8H_9O_4N$.

Calc %	:	C	52,46	H	4,95	N	7,65
Tr	:		52,75		5,11		7,42

Spectre IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ à 1660 et 1695 cm^{-1} ; ν_{N-H} à 3290 et 3130 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) . $CH_3 = 2,92$ ppm (singulet) $OCH_3 = 3,79$ ppm (singulet), $H_5 = 7,99$ ppm (singulet).

Méthyl - 2 carbométhoxy - 3 cyano - 4 furanne 68.

On porte à reflux 45 mn 1 g (0,0054 mole) de l'ester amide **67** et 20 ml d'oxy-

chlorure de phosphore . Après hydrolyse et extraction au chloroforme, on obtient 0,735 g (0,0044 mole) de l'ester nitrile **68** . Cristaux blancs. Recristallisable dans l'éther. F 84° . Rdt 81 % .

Analyse : $C_8H_7O_3N$.

Calc %	:	C	58,18	H	4,27	N	8,48
Tr	:		58,03		4,35		8,66

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C\equiv N}$ à 2250 cm^{-1} et $\nu_{C=O}$ à 1725 cm^{-1} .

Spectre de RMN ($CDCl_3$) CH_3 = 2,64 ppm (singulet) , OCH_3 = 3,93 ppm (singulet) , H_5 = 7,89 ppm (singulet) .

Méthyl - 2 carbéthoxy - 3 carboxy - 4 furanne 27 bis .

On dissout 5 g (0,022 mole) de méthyl-2 dicarbéthoxy - 3,4 furanne dans 25 ml d'éthanol, on ajoute 1,6 g (0,028 mole) de potasse et on chauffe au bain marie trois minutes. On évapore à sec, ajoute le minimum d'eau pour dissoudre et acidifie . On essore et sèche le précipité formé . On obtient 2,7 g (0,0136 mole) d'ester acide **27 bis** . F 115° . Recristallisable dans le mélange éther chloroforme , Rdt 61 % .

Analyse : $C_9H_{10}O_5$.

Calc %	:	C	54,54	H	5,09	O	40,37
Tr	:		54,42		5,05		40,61

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ à 1645 et 1730 cm^{-1}

Spectre de RMN (DMSO) CH_3 = 2,46 ppm (singulet) , $CO_2C_2H_5$ avec CH_3 = 1,25 ppm (triplet) et CH_2 = 4,25 ppm (quadruplet) , H_5 = 8,12 ppm (singulet) .

Méthyl - 2 carbéthoxy - 3 furanne

On chauffe à 200° 4 g (0,020 mole) du composé **27 bis** avec environ 0,1 g de poudre de cuivre dans un ballon de vigreux . On observe un dégagement important de CO_2 et une huile jaune est distillée sous 20 mm . On obtient 1,9 g (0,012 mole) de méthyl - 2 carbéthoxy - 3 furanne identique à celui obtenu par Benary (65) et Gilman (66) . Eb ₂₀ = 83° - 87° . Rdt 60 % .

Carboxy - 2 bromo - 3 furanne 70 ..

Une solution de n-butyllithium est préparée dans l'éther avec 1,3 g de lithium (0,19 at) et 13 g (0,095 mole) de bromure de n-butyle . On ajoute à - 30° une solution de 14 g (0,062 mole) de dibromo - 2,3 furanne dans 50 ml d'éther , et agite 2 heures à même température ; on verse ensuite dans une suspension de neige carbonique dans l'éther. Après 45 mn on hydrolyse et décante la phase étherée . La phase aqueuse est lavée à l'éther puis acidifiée jusqu'à pH = 1 . L'acide bromé précipite .

p = 10,5 g (0,055 mole) ; F 163° sublimable sous 0,1 mm à 150° . Rdt 89 % .

Analyse : $C_5H_3BrO_3$.

Calc %	:	C	31,44	H	1,57	Br	41,84	O	25,13
Tr	:		31,43		1,75		42,06		O 24,95

Spectre IR (nujol) . $\nu_{C=O}$ à 1680 cm^{-1} .

Spectre de RMN ($CDCl_3$) H_4 = 6,68 ppm (doublet) , H_5 = 7,58 ppm (doublet) , CO OH = 11,71 ppm (singulet) , $J_{H_4H_5}$ = 1,9 Hz .

Iodo - 3 carboxy - 4 furanne 72 .

Une solution de 10 g (0,031 mole) de diiodo - 3,4 furanne est ajoutée en 5 mn à - 65° à une solution dans l'éther de n-butyllithium préparée à partir de 0,56 g (0,081 at) de lithium et de 5,6 g (0,041 mole) de bromure de n-butyle ; on agite 15 mn à même température puis on verse dans une suspension de neige carbonique dans l'éther. Après 1 heure, on hydrolyse , sépare la phase étherée et acidifie à pH = 1 la phase aqueuse. On extrait à l'éther et on obtient 4,8 g (0,0201 mole) d'iodo acide, recristallisable dans le mélange éthanol-eau , sublimable à 120° sous 0,1 mm . F 133° . Rdt 64,5 % .

Analyse : $C_5H_3IO_3$.

Calc %	:	C	25,23	H	1,27	I	53,32
Tr	:		25,43		1,53		53,14

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ à 1700 cm^{-1} .

Spectre de RMN ($CDCl_3$) H_2 = 7,53 ppm (doublet) , H_5 = 8,13 ppm (doublet) , $J_{H_2H_5}$ = 1,8 Hz .

Dicarboxy - 3,4 furanne 28 a .

A une solution étherée de n-butyllithium formée à partir de 0,56 g de lithium (0,081 at) et de 5,60 g (0,041 mole) de bromure de n-butyle, on ajoute à - 50° une solution de 5,2 g (0,016 mole) de diiodo - 3,4 furanne dans l'éther et on agite un quart d'heure à même température . On verse ensuite dans une suspension étherée de neige carbonique . Après 45 mn, on hydrolyse, décante la phase étherée , acidifie la phase aqueuse et extrait celle-ci à l'éther . On obtient 2,25 g (0,014 mole) de dicarboxy - 3,4 furanne . F 217° [litt. (40) F 217°] . Rdt 88 % .

Iodo - 3 formyl - 4 furanne 74 .

Une solution de 12 g (0,0375 mole) de diiodo - 3,4 furanne dans l'éther est ajoutée à - 55° à une solution dans l'éther de n-butyllithium préparée à partir de 0,665 g (0,096 at) de lithium et 6,65 g (0,0485 mole) de bromure de n-butyle. On agite à même

température 15 mn, puis on ajoute à -60° 2,78 g (0,038 mole) de N,N-diméthylformamide dans 10 ml d'éther et on laisse en contact à la même température pendant 2 heures. On hydrolyse, acidifie et extrait à l'éther. On obtient 4,9 g (0,022 mole) d'iodo-3 formyl - 4 furanne, recristallisable dans l'éther. F $41 - 42^{\circ}$. Rdt 59%.

Analyse : $C_5H_3O_2I$.

Calc % : C 27,05 H 1,36 I 57,17

Tr : 27,19 1,04 57,11

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ à 1695 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$) $H_2 = 7,53\text{ ppm}$ (quadruplet), $H_5 = 7,53\text{ ppm}$ (doublet), $CHO = 9,90\text{ ppm}$ (doublet), $J_{H_2H_5} = 1,6\text{ Hz}$, $J_{H_2CHO} = 0,4\text{ Hz}$.

Diformyl - 3,4 furanne 40 (2ème méthode).

Une solution de n-butyllithium est préparée à partir de 1,16 g (0,17 at) de lithium et 11,60 g (0,085 mole) de bromure de butyle. On ajoute à -55° en 15 mn, une solution de 9 g (0,028 mole) de diiodo - 3,4 furanne et on agite à même température une heure. On ajoute à -55° une solution de 4,92 g (0,067 mole) de N,N-diméthylformamide dans l'éther et laisse en contact 2 heures. On hydrolyse, acidifie et extrait à l'éther. Après évaporation du solvant, 1,1 g (0,0090 mole) de diformyl - 3,4 furanne sont obtenus. F 78° (litt (46) F, 78°). Rdt 31,5%.

Formyl - 2 bromo - 3 furanne 75.

A une solution de n-butyllithium dans l'éther préparée à partir de 11,7 g (1,69 at) de lithium et 117 g (0,85 mole) de bromure de n-butyle, on ajoute à -60° une solution de 125 g (0,55 mole) de dibromo - 2,3 furanne. Après 30 mn d'agitation et addition d'une solution de 56,5 g (0,77 mole) de N,N-diméthylformamide dans l'éther à même température, on laisse remonter en 2 heures à température ambiante, puis on porte 30 mn à reflux. On hydrolyse, acidifie et extrait à l'éther, lave la phase étherée et distille à pression réduite. $E_{b\ 30} = 110^{\circ} - 115^{\circ}$. p = 63 g. Rdt 70%.

Analyse : $C_5H_3O_2Br$.

Calc % : C 34,31 H 1,72 Br 45,66

Tr : 34,57 1,91 45,62

Spectre IR (liquide) : $\nu_{C=O}$ à 1695 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $H_4 = 6,65\text{ ppm}$ (doublet), $H_5 = 7,62\text{ ppm}$ (quadruplet), $CHO = 9,76\text{ ppm}$ (doublet), $J_{H_4H_5} = 1,85\text{ Hz}$, $J_{CHO, H_5} = 0,9\text{ Hz}$.

(β - Bromo - α - furyl) - 2 dioxolanne - 1,3 **76** .

On chauffe à reflux pendant 8 heures un mélange de 62,5 g (0,36 mole) de formyl-2 bromo - 3 furanne, de 29 ml (0,52 mole) d'éthylène glycol et de quelques cristaux d'acide paratoluène sulfonique dans 230 ml de benzène ; l'eau formée est éliminée par azéotropie pendant la réaction . La phase benzénique est lavée avec une solution saturée de carbonate acide de sodium., le solvant est éliminé et le résidu est distillé sous pression réduite : huile incolore . $E_{b15} = 112^{\circ}$; $p = 66,7$ g (0,30 mole) . Rdt 85 % .

Analyse : $C_7 H_7 O_3 Br$.

Calc % :	C	38,38	H	3,19	Br	36,48
Tr :		38,19		2,96		36,18

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $H_4 = 6,45$ ppm (doublet) , $H_5 = 7,42$ ppm (doublet) , $CH = 6,03$ ppm (singulet) , $CH_2 = 4,11$ ppm (massif) , $J_{H_4 H_5} = 2$ Hz.

Diformyl - 2,3 furanne **54** (2ème méthode) .

Une solution de 50 g (0,228 mole) de (β - bromo α - furyl) - 2 dioxolanne - 1,3 dans 200 ml d'éther est ajoutée à -50° à une solution de 400 ml de n-butyllithium préparée avec 5 g (0,72 at) de lithium et 50 g (0,365 mole) de bromure de n-butyle ; on agite 30 mn à -50° puis on ajoute une solution étherée de 26,5 g (0,36 mole) de diméthylformamide et on maintient 4 heures à même température . On hydrolyse, extrait à l'éther et distille le (β - formyl α - furyl) - 2 dioxolanne - 1,3 . $E_{b24} = 140^{\circ} - 150^{\circ}$; $p = 21$ g (0,125 mole) . Rdt 55 % .

Une suspension de 20 g (0,12 mole) de (β - formyl α - furyl) - 2 dioxolanne - 1,3 dans 250 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % est agitée pendant 2 heures à la température ordinaire . On extrait à l'éther éthylique, et obtient 13 g (0,105 mole) de diformyl - 2,3 furanne identique à celui obtenu par réduction du dicyano - 2,3 furanne . Rdt 88 % à partir du dioxolanne aldéhyde .

(β - iodo - β' - furyl) - 2 dioxolanne - 1,3 **77** .

Une solution de 9,8 g (0,044 mole) d'iodo - 3 formyl - 4 furanne , de 6,6 g (0,11 mole) d'éthylène glycol et de quelques cristaux d'acide paratoluène sulfonique dans le benzène est chauffée à reflux 12 heures, selon la technique utilisée pour le composé **76** . $E_{b20} = 140^{\circ} - 145^{\circ}$; $p = 7,5$ g (0,028 mole) . Rdt 64 % .

Carboxy - 3 formyl - 4 furanne **66** (2ème méthode) .

A une solution dans 30 ml d'éther de n-butyllithium formé à partir de 0,5 g (0,070 at) de lithium et 5,0 g (0,035 mole) de bromure de n-butyle, on ajoute à -50° une solution de 7 g (0,026 mole) du composé **77** dans 25 ml d'éther. On agite 1 heure à même tempé-

rature puis on verse dans une suspension de neige carbonique dans l'éther. Après 1 heure, on hydrolyse, sépare la phase étherée, acidifie la phase aqueuse et laisse agiter une heure en milieu acide pour ouvrir le dioxolanne. Après extraction à l'éther on obtient 1,8 g (0,013 mole) de carboxy - 3 formyl - 4 furanne **66**. F 116° identique au produit obtenu par réduction du carboxy - 3 cyano - 4 furanne. Rdt 49 %.

Méthyl - 2 β - furyl - 2 dioxolanne - 1,3 **83**.

On chauffe à reflux pendant 12 heures, un mélange de 4,64 g (0,042 mole) d'acétyl - 3 furanne, 2,61 g (0,042 mole) d'éthylène glycol et quelques cristaux d'acide paratoluène sulfonique dans 100 ml de benzène selon la technique utilisée pour le composé **76**. $E_{b1} = 50^\circ$. p = 4,3 g. Rdt 66 %.

Carboxy - 2 acétyl - 3 furanne **84**.

Une solution de 2,25 g (0,0145 mole) du composé **83** dans 25 ml d'éther est ajoutée à - 10° à une solution dans l'éther de n-butyllithium préparée avec 0,30 g de Li (0,043 at) et 3,0 g de bromure de n-butyle. On laisse remonter la température et on porte à reflux 1 heure, puis on verse dans une suspension de neige carbonique dans l'éther. Après 1 heure, on hydrolyse, sépare la phase étherée et on acidifie la phase aqueuse. Après ouverture du dioxolanne en milieu acide, on obtient 0,76 g (0,005 mole) du carboxy - 2 acétyl - 3 furanne. F 117° sublimable à 145° sous 0,2 mm. Rdt 34 %.

Analyse : $C_7H_6O_4$.

Calc %	:	C	54,54	H	3,92	O	41,52
Tr	:		54,73		4,14		41,37

Spectre IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ à 1700 et 1745 cm^{-1} .

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $H_4 = 7,01$ ppm (doublet), $H_5 = 7,77$ ppm (doublet), $CH_3 = 2,75$ ppm (singulet), $CO_2H = 12,83$ ppm (singulet), $J_{H_4H_5} = 2$ Hz.

β - furyl - 2 dioxolanne - 1,3 **80**.

On chauffe à reflux pendant 8 heures selon la technique habituelle un mélange de 16 g (0,17 mole) de formyl - 3 furanne, 12,3 ml (0,22 mole) d'éthylène glycol et quelques cristaux d'acide paratoluène sulfonique. On obtient 13,4 g (0,095 mole) de dioxolanne. $E_{b35} = 103^\circ - 105^\circ$. Rdt 57 %.

Carboxy - 2 formyl - 3 furanne **82**.

A une solution étherée dans 40 ml de n-butyllithium préparée à partir de 1 g (0,14 at) de lithium et 10,2 g (0,074 mole) de bromure de n-butyle on ajoute en 10 mn à - 10° une solution de 6 g (0,042 mole) du dioxolanne **80** dans 40 ml d'éther. On laisse remonter

la température, on chauffe à reflux 15 mn puis on verse dans une suspension de neige carbonique dans l'éther. Après 1 heure, on hydrolyse, sépare la phase étherée, acidifie la phase aqueuse et laisse agiter une heure en milieu acide pour ouvrir le dioxolanne. On extrait à l'éther et évapore le solvant. On obtient 3 g (0,021 mole) de carboxy - 2 formyl - 3 furanne. F 158° (litt. (63) F 158°). Rdt 50 %.

Propionyl - 2 formyl - 3 furanne 81.

Une solution de 7,6 g (0,054 mole) du dioxolanne 80 dans 40 ml d'éther est ajoutée entre 0° et 10° à une solution de n-butyllithium dans 60 ml d'éther préparée à partir de 1,17 g (0,167 at) de lithium et 11,8 g (0,086 mole) de bromure de butyle. On agite une demi-heure à même température, puis on ajoute 7 g (0,070 mole) de N,N-diméthylpropionamide dans 30 ml d'éther et on laisse en contact 4 heures 30 à température ambiante. Après hydrolyse et extraction à l'éther, on élimine le solvant et le résidu est agité pendant 2 heures dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 %. On extrait à l'éther et évapore le solvant. Le résidu cristallisé est sublimé à 80° sous 0,1 mm. P = 3,30 g (0,022 mole), F 62°. Rdt 40 %.

Analyse : $C_8H_8O_3$.

Calc %	:	C 63,15	H 5,30
Tr	:	62,92	5,30

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ très forte à 1680 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$) $H_4 = 6,93$ ppm (quadruplet), $H_5 = 7,49$ ppm (quadruplet), CHO = 10,54 ppm (multiplet), $CH_3 = 1,23$ ppm (triplet), $CH_2 = 3$ ppm (quadruplet), $J_{H_4H_5} = 1,9$ Hz, $J_{CHOH_4} = 0,45$ Hz, $J_{CHOH_5} = 0,7$ Hz.

Formyl - 2 carboxy - 3 furanne 85.

Une solution de n-butyllithium dans 180 ml d'éther est préparée à partir de 3,1 g (0,45 at) de lithium et 31 g (0,23 mole) de bromure de n-butyle. A cette solution est ajouté à - 45° une solution de 30 g (0,137 mole) du dioxolanne du formyl - 2 bromo - 3 furanne dans 150 ml d'éther. On agite 30 mn à même température puis on verse dans une suspension de neige carbonique dans l'éther. Après 45 mn on hydrolyse, sépare la phase étherée, acidifie la phase aqueuse et agite une heure pour ouvrir le dioxolanne. On extrait à l'éther et on obtient 14 g (0,10 mole) d'acide aldéhyde, sublimable à 140° sous 0,5 mm. Rdt 73 %.

Analyse : $C_6H_4O_4$.

Calc %	:	C 51,44	H 2,88	O 45,68
Tr	:	51,61	2,88	45,68

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ à 1655 cm^{-1} (aldéhyde) et à 1742 cm^{-1} (acide).

Spectre de RMN (DMSO) $H_4 = 7,01$ ppm (doublet) , $H_5 = 8,14$ ppm (quadruplet) , $CHO = 10,18$ ppm (doublet) , $J_{H_4 H_5} = 1,9$ Hz , $J_{CHO H_5} = 0,9$ Hz .

Formyl - 2 acétyl - 3 furanne 86 a .

Une solution de 30 g (0,14 mole) du dioxolanne **76** dans 150 ml d'éther est ajoutée à -50° à une solution de n-butyllithium obtenue à partir de 2,8 g (0,40 at) de lithium et 27,2 g (0,20 mole) de bromure de butyle dans 175 ml d'éther . On agite une heure à même température puis on ajoute 15,5 g (0,21 mole) de diméthylacétamide et on maintient 5 h à -50° . On hydrolyse , acidifie, extrait à l'éther et évapore le solvant . Le résidu huileux est distillé sous pression réduite . $E_{b14} = 148^\circ - 152^\circ$.

Le dioxolanne est alors agité dans 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 5 % pendant 2 heures . Après extraction à l'éther on obtient 6,09 g (0,04 mole) de formyl-2 acétyl - 3 furanne . F 52° recristallisable dans l'éther . Rdt 32 % .

Analyse : $C_7 H_6 O_3$.

Calc %	:	C	60,87	H	4,38
Tr	:		60,90		4,46

Spectre IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ à 1665 et 1682 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$) $H_4 = 6,82$ ppm (doublet) , $H_5 = 7,68$ ppm (quadruplet) , $CHO = 10,09$ ppm (doublet) ; $CH_3 = 2,59$ ppm (singulet) , $J_{H_4 H_5} = 1,9$ Hz , $J_{CHO H_5} = 0,80$ Hz .

Formyl - 2 propionyl - 3 furanne 86 b .

Une solution de 20 g (0,091 mole) de dioxolanne **76** dans 150 ml d'éther est ajoutée à -50° à une solution de n-butyllithium formée avec 1,82 g (0,26 at) de lithium et 18,2 g (0,132 mole) de bromure de butyle dans 150 ml d'éther . Après 30 mn , 12 g (0,12 mole) de N,N-diméthylpropionamide dans 50 ml d'éther sont ajoutés à la même température . On hydrolyse après 4 heures de contact , on extrait à l'éther et distille . On obtient 7 g (0,036 mole) du dioxolanne du formyl -2 propionyl - 3 furanne . $E_{b2} = 118 - 125^\circ$. F 60° . Rdt 39 % .

Analyse : $C_{10} H_{12} O_4$.

Calc %	:	C	61,21	H	6,17
Tr	:		61,35		6,28

2,3 g (0,012 mole) du dioxolanne précédent sont agités 2 heures dans 20 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % . Après extraction à l'éther, on obtient 1,67 g de formyl - 2 propionyl - 3 furanne (0,011 mole) recristallisable dans l'éther , sublimable à 120° sous 0,5 mm . F 74° . Rdt 94 % .

Analyse : $C_8H_8O_3$.

Calc %	:	C 63,15	H 5,30
Tr	:	63,18	5,37

Spectre IR(KBr) : $\nu_{C=O}$ très forte à 1680 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $H_4 = 6,86\text{ ppm}$ (doublet) , $H_5 = 7,68\text{ ppm}$ (quadruplet) , $CHO = 10,13\text{ ppm}$ (doublet) , $CH_3 = 1,21\text{ ppm}$ (triplet) , $CH_2 = 2,94\text{ ppm}$ (quadruplet) , $J_{CHO H_5} = 0,8\text{ Hz}$, $J_{H_4 H_5} = 1,9\text{ Hz}$.

Formyl - 2 α -furoyl - 3 furanne **86 c** .

A une solution de n-butyllithium formée à partir de 1,37 g (0,20 at) de lithium et 13,7 g (0,10 mole) de bromure de n-butyle dans 120 ml d'éther est ajoutée à -50° à une solution de 15 g (0,068 mole) de dioxolanne **76** dans 125 ml d'éther. Après 30 mn de contact on ajoute 10,5 g (0,075 mole) de N,N-diméthylfuramide dans 150 ml d'éther , et on agite 4 heures en laissant remonter la température de -50° à $+15^\circ$.

On hydrolyse, acidifie et agite 2 heures en milieu acide pour ouvrir le dioxolanne. On obtient 8,5 g (0,045 mole) du composé **86 c** recristallisable dans le chloroforme, sublimable à pression réduite . F 160° . Rdt 65 % .

Analyse : $C_{10}H_8O_4$.

Calc %	:	C 63,16	H 3,18
Tr	:	63,10	3,18

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ à 1630 et 1670 cm^{-1} .

Formyl - 2 α -thénoyl - 3 furanne **86 d** .

Une solution de 20 g du dioxolanne **76** dans 150 ml d'éther est ajoutée à -50° à une solution de n-butyllithium obtenue à partir de 1,82 g (0,26 at) de lithium et 18,2 g (0,13 mole) de bromure de n-butyle dans 150 ml d'éther . Après 30 mn on ajoute 18 g (0,12 mole) de N,N-diméthylthénamide dans 175 ml d'éther , puis on agite 3 heures entre -50 et -20° ; on hydrolyse , acidifie et extrait à l'éther . Après évaporation du solvant , l'huile obtenue est agitée 2 heures dans 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % et on essore les cristaux formés . p = 7 g (0,034 mole) recristallisable dans le mélange éther-chloroforme . F 140° . Rdt 37 % .

Analyse : $C_{10}H_8O_3S$.

Calc %	:	C 58,26	H 2,93	S 15,52
Tr	:	58,28	2,76	15,50

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ à 1615 et 1685 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) protons furanniques : $H_4 = 7,27$ ppm (doublet) , $H_5 = 8,27$ ppm (quadruplet) , $CHO = 9,82$ ppm (doublet) ; $J_{H_4 H_5} = 1,9$ Hz , $J_{CHO H_5} = 0,9$ Hz .

Protons thiophéniques : $H'_3 = 7,91$ ppm (quadruplet) , $H'_4 = 7,35$ ppm (quadruplet) , $H'_5 = 8,23$ ppm (quadruplet) , $J_{H'_4 H'_5} = 5$ Hz , $J_{H'_3 H'_4} = 4$ Hz , $J_{H'_3 H'_5} = 1,2$ Hz .

N,N-diméthylamide de l'acide formyl - 2 furanne glyoxylique - 3 **87 a** .

Une solution de 17 g (0,077 mole) du dioxolanne **76** dans 120 ml d'éther est ajoutée à -50° à une solution de *n*-butyl lithium préparée avec 1,55 g (0,22 at) de lithium et 15,5 g (0,11 mole) de bromure de *n*-butyle dans 120 ml d'éther . Après 30 mn on ajoute 13,7 g (0,094 mole) de *N,N*-diméthyloxamate d'éthyle et on laisse remonter la température jusqu'à -20° en 4 heures . On hydrolyse , acidifie , extrait et évapore le solvant . Le résidu est repris dans 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % et agité une heure . On essore les cristaux formés . $p = 12$ g (0,006 mole) . $F\ 81^\circ$, recristallisable dans l'éther . Rdt 79 % .

Analyse : $C_9 H_9 O_4 N$.

Calc %	:	C 55,38	H 4,65	N 7,18
Tr .	:	55,63	H 4,50	7,12

Spectre IR (KBr) : $\nu_{C=O}$ à 1640 et 1680 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $H_4 = 6,93$ ppm , $H_5 = 7,64$ ppm , $CHO = 10,08$ ppm , $CH_3 = 3,06$ et $3,09$ ppm , $J_{H_4 H_5} = 1,8$ Hz .

N,N-diéthylamide de l'acide formyl - 2 furanne glyoxylique - 3 **87 b** .

Il est obtenu suivant la même technique que celle utilisée pour le composé précédent **87 a** à partir de 35 g (0,16 mole) du dioxolanne du formyl - 2 bromo - 3 furanne dans 200 ml d'éther, d'une solution de *n*-butyllithium formée par 3,5 g (0,5 at) de lithium et 35 g (0,25 mole) de bromure de *n*-butyle dans 200 ml d'éther et de 27,7 g (0,16 mole) de *N,N*-diéthylloxamate d'éthyle dans 100 ml d'éther . On obtient 25 g (0,098 mole) du dioxolanne du *N,N*-diéthylamide de l'acide formyl - 2 furanne glyoxylique - 3 . $E_{b\ 1} = 170-180^\circ$. Rdt 61 % .

L'ouverture du dioxolanne conduit à 13,1 g (0,062 mole) du composé **87 b** recristallisable dans l'éther, sublimable à 80° sous 0,5 mm . $F\ 67^\circ$. Rdt 39 % .

Analyse : $C_{11}H_{13}O_4N$.

Calc %	:	C	59,18	H	5,87	N	6,28
Tr	:		59,08		5,99		6,36

Spectre IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ à 1645 et 1685 cm^{-1} .

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : H_4 = 6,95 ppm (doublet) , H_5 = 7,73 ppm (quadruplet) , CHO = 10,15 ppm (doublet) ; CH_3 = 1,23 et 1,27 ppm (2 triplets) , CH_2 = 3,37 et 3,55 ppm (2 quadruplets) , $J_{H_4H_5}$ = 1,8 Hz , J_{CHOH_5} = 0,70 Hz .

N,N-dipropylamide de l'acide formyl - 2 furanne glyoxylique - 3 87 c .

Une solution de 17 g (0,078 mole) du dioxolanne 76 dans 120 ml d'éther réagit de la même manière que précédemment avec une solution de *n*-butyllithium préparée à partir de 1,55 g (0,22 at) de lithium et 15,5 g (0,11 mole) de bromure de *n*-butyle dans 120 ml d'éther , et avec une solution de 19 g (0,094 mole) de *N,N*-dipropylloxamate d'éthyle dans 60 ml d'éther. On obtient après distillation sous pression réduite 7,2 g (0,029 mole) d'une huile jaune . E_{b5} = 198° . Rdt 36 % .

Analyse : $C_{13}H_{17}O_4N$.

Calc %	:	C	62,14	H	6,82	N	5,57
Tr	:		62,01		7,12		5,47

Spectre IR (liquide) : $\nu_{C=O}$ très forte avec 2 pics à 1640 et 1675 cm^{-1}

Acétyl - 2 bromo - 3 furanne 88 .

Une solution de 50 g (0,22 mole) de dibromo - 2,3 furanne dans 70 ml d'éther est ajoutée à - 45° à une solution de *n*-butyllithium préparée à partir de 4,60 g (0,66 at) de lithium et de 46 g (0,335 mole) de bromure de *n*-butyle dans 150 ml d'éther. Après une heure de contact, on ajoute 19,3 g (0,22 mole) de *N,N*-diméthylacétamide dans 90 ml d'éther , on laisse remonter lentement la température puis on porte 30 mn à reflux . On hydrolyse, acidifie et extrait à l'éther. On obtient 20,5 g (0,11 mole) d'acétyl - 2 bromo - 3 furanne. E_{b20} = 110 - 114° . F 45°, recristallisable dans le mélange éther-hexane .

Rdt 49 % .

Analyse : $C_6H_5O_2Br$:

Calc %	:	C	38,12	H	2,66	Br	42,27
Tr	:		38,29		2,80		42,11

Spectre IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ à 1670 cm^{-1}

Spectre de RMN (CDCl_3) : $\text{H}_4 = 6,64$ ppm (doublet) , $\text{H}_5 = 7,49$ ppm (doublet) , $\text{CH}_3 = 2,53$ ppm (singlet) , $J_{\text{H}_4 \text{H}_5} = 1,9$ Hz .

(β - bromo α - furyl) - 2 méthyl - 2 dioxolanne - 1,3 **89** .

On porte à reflux pendant 10 heures un mélange de 14 g (0,0740 mole) d'acétyl-2 bromo - 3 furanne , de 14 ml (0,249 mole) d'éthylène glycol et de quelques cristaux d'acide paratoluène sulfonique dans 50 ml de xylène . L'eau formée est éliminée par azéotropie pendant la réaction . La phase organique est lavée au carbonate acide de sodium, séchée et distillée . $E_{b\ 15} = 113^\circ$. $p = 10$ g (0,0429 mole) . Rdt 58 % .

Spectre de RMN (CDCl_3) : $\text{H}_4 = 6,35$ ppm (doublet) , $\text{H}_5 = 7,30$ ppm (doublet) , $\text{CH}_3 = 1,75$ ppm (singlet) , $\text{CH}_2 = 4,01$ ppm (singlet) .

Acétyl - 2 formyl - 3 furanne **90** .

Une solution de 7 g (0,030 mole) du dioxolanne **89** dans 25 ml d'éther est ajoutée à -50° à une solution de *n*-butyllithium préparée à partir de 0,61 g (0,090 at) de lithium et 6,1 g (0,045 mole) de bromure de butyle dans 35 ml d'éther. Après 30 mn de contact on ajoute une solution de 2,9 g (0,039 mole) de *N,N*-diméthylformamide dans 25 ml d'éther. On laisse en contact à -55° pendant 4 heures . On hydrolyse, extrait à l'éther et distille. $E_{b\ 17} 125-130^\circ$. $p = 2,5$ g (0,014 mole) . Tdt = 46 % .

Une suspension de 2,5 g (0,014 mole) du dioxolanne dans 25 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % est agitée pendant 2 heures à température ambiante . On extrait à l'éther et recristallise dans l'hexane les cristaux obtenus . $p = 1,7$ g (0,012 mole) . F 57° . Rdt 90 % .

Analyse : $\text{C}_7 \text{H}_8 \text{O}_3$.

Calc %	:	C	60,87	H	4,38
Tr	:		60,92		4,44

Spectre IR (nujol) : $\nu_{\text{C=O}}$ très forte à 1680 cm^{-1}

Spectre de RMN (CDCl_3) . $\text{H}_4 = 6,92$ ppm (quadruplet) , $\text{H}_5 = 7,49$ ppm (quadruplet) , $\text{CHO} = 10,49$ ppm (multiplet) , $\text{CH}_3 = 2,90$ ppm . $J_{\text{H}_4 \text{H}_5} = 1,95$ Hz , $J_{\text{CHO H}_4} = 0,40$ Hz , $J_{\text{CHO H}_5} = 0,65$ Hz .

Bromométhyl - 3 carbométhoxy - 2 furanne **91** .

A une solution de 98 g (0,70 mole) de méthyl - 3 carbométhoxy - 2 furanne dans

600 ml de benzène anhydre est ajouté très rapidement sous agitation et en maintenant un reflux vigoureux, un mélange de 137 g (0,76 mole) de N-bromosuccinimide et de 2 g de peroxyde de benzoyle. Dès la fin de l'addition on refroidit et essore le précipité formé. On obtient 151 g (0,69 mole) du composé **91**, recristallisable dans le mélange éther-hexane, sublimable à 60° sous 0,1 mm. F 54°. Rdt 99 %.

Analyse : $C_7H_7O_3Br$.

Calc %	:	C	38,38	H	3,22	Br	36,48
Tr	:		38,24		3,19		36,70

Spectre IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ à 1710 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $CH_3 = 3,94$ ppm (singlet), $CH_2 = 4,72$ ppm (massif), $H_4 = 6,62$ ppm (sextuplet), $H_5 = 7,51$ ppm (sextuplet); $J_{H_4H_5} = 1,9$ Hz, $J_{CH_2H_4} = 0,40$ Hz, $J_{CH_2H_5} \sim 0,30$ Hz.

Carbométhoxy-2 méthyl - 3 bromo - 5 furanne 93.

Si la réaction précédente est effectuée beaucoup plus lentement, et que l'on maintient le reflux 3 heures après la fin de l'addition, on obtient le composé **93** recristallisable dans le mélange éther-hexane, sublimable sous 0,1 mm. F 64°.

Analyse : $C_7H_7O_3Br$.

Tr	:	C	38,26	H	3,03	Br	36,65
----	---	---	-------	---	------	----	-------

Spectre IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ à 1720 cm^{-1}

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : $CH_3 = 2,34$ ppm (doublet), $OCH_3 = 3,90$ ppm (singlet), $H_4 = 6,34$ ppm (massif), $J_{CH_3H_4} = 0,45$ Hz.

Carbométhoxy - 2 Bromométhyl - 3 bromo - 5 furanne 94.

On opère comme pour le dérivé **91** à partir du carbométhoxy - 2 méthyl - 3 bromo - 5 furanne. Cristaux blancs. F 66°, recristallisable dans l'éther, sublimable à 80° sous 0,1 mm. Rdt 51 %.

Analyse : $C_7H_6O_3Br_2$.

Calc %	:	C	28,21	H	2,02	Br	53,64
Tr	:		28,36		2,08		53,64

Spectre IR (nujol) : $\nu_{C=O}$ à 1720 cm^{-1}

Spectre de RMN (CDCl_3) : $\text{CH}_3 = 3,95$ ppm (singulet) , $\text{CH}_2 = 4,67$ ppm (doublet) , $\text{H}_4 = 6,60$ ppm (triplet) , $J_{\text{H}_4 \text{CH}_2} = 0,40$ Hz .

Carbométhoxy - 2 Formyl - 3 furanne 92 .

On met en suspension dans le chloroforme 82,5 g (0,588 mole) d'hexaméthylène tétramine , on ajoute ensuite 120 g (0,548 mole) de carbométhoxy - 2 bromométhyl - 3 furanne , puis on porte à reflux 4 heures . Après refroidissement on essore le complexe formé . Celui-ci est décomposé par chauffage 20 mn à reflux dans l'eau . On obtient 46 g (0,298 mole) d'ester aldéhyde . F 36° [(litt. (63) . F = $36 - 38^\circ$)] . Rdt 54 % .

Spectre IR (nujol) : $\nu_{\text{C=O}}$ à 1690 et 1720 cm^{-1}

Spectre de RMN (CDCl_3) : $\text{CH}_3 = 4,06$ ppm (singulet) , $\text{H}_4 = 6,98$ ppm (doublet) , $\text{H}_5 = 7,63$ ppm (quadruplet) , $\text{CHO} = 10,63$ ppm (doublet) , $J_{\text{H}_4 \text{H}_5} = 1,9$ Hz , $J_{\text{CHO H}_5} = 0,7$ Hz .

2 — FUROPYRIDAZINES .

Furo [2,3-d] pyridazine 12 .

Méthode 1 . Une solution de 0,24 g (7,5 millimoles) d'hydrazine anhydre dans 5 cm³ de méthanol absolu est ajoutée à une solution de 0,46 g (3,7 millimoles) de diformyl-2,3 furanne dans 20 cm³ de méthanol absolu. Après 1 heure de contact à la température ordinaire, on chauffe à reflux pendant 20 mn et évapore à sec. On recristallise le résidu dans l'acétone .

Cristaux blancs, $F = 108^{\circ}$, sublimable à 115° sous 0,1 mm, soluble dans le chloroforme et l'éthanol. $p = 0,35$ g (2,9 millimoles). Rdt = 80 % .

Analyse : $C_6H_4N_2O$

Calc %	:	C 60,00	H 3,36	N 23,33	O 13,32
Tr	:	60,11	3,49	23,24	13,51

Spectre IR (KBr) : bandes à 3165 (m) , 3125 (m) , 1592 (m) , 1570 (m) , 1525 (F) , 1470 (F) , 1298 (F) , 1270 (m) , 1200 (m) , 1190 (m) , 1170 (m) , 1115 (F) , 1010 (F) , 980 (F) , 915 (F) , 890 (F) , 795 (F) et 768 (F) cm⁻¹.

Spectre UV (eau) : $\lambda_{\max}$: 198 m μ ($\epsilon = 22.210$) ; $\lambda_{\max}$: 247 m μ ($\epsilon = 8.750$) .

Monoiodométhylate 104 : $F = 205^{\circ}$ (éthanol absolu)

Analyse : $C_7H_7IN_2O$

Calc %	:	I 48,43
Tr	:	48,58

Monochlorhydrate 103 : $F = 212^{\circ}$ (éthanol)

Analyse : $C_6H_5ClN_2O$

Calc %	:	Cl 22,64
Tr	:	22,82

Méthode 2 . On hydrogène à la température ambiante et sous pression ordinaire une solution de 1 g (5,2 millimoles) de dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine dans 60 cm³ d'éthanol absolu en présence de 0,2 g de palladium à 5 % sur charbon . Après filtration, évaporation sous vide et addition d'une solution aqueuse de carbonate disodique au résidu, on extrait au chloroforme .

Cristaux $F = 108^{\circ}$, spectre IR identique à celui du dérivé obtenu selon la méthode 1 . $p = 0,63$ g (3,9 millimoles) . Rdt = 74 % .

Méthode 3 . Une solution de 0,3 g d'hydrazino-4 furo [2,3 - d] pyridazine (2 millimoles) et de 50,6 mg (2,2 milliat.) de sodium dans 30 cm³ d'éthanol absolu est chauffée à reflux pendant 30 mn. On évapore à sec, reprend le résidu dans l'eau et extrait au chloroforme . Purification par sublimation , F = 108° , spectre IR identique à celui du dérivé obtenu par la méthode 1 , p = 0,08 g (0,6 millimole) . Rdt = 33 % .

Méthode 4 . On hydrogène à température et pression ordinaires une solution de 1,7 g (11 millimoles) de chloro-7 furo [2,3 - d] pyridazine dans 50 cm³ d'éthanol absolu en présence de 1 g de charbon palladié à 5 % . Après filtration et évaporation sous vide, on obtient des cristaux que l'on purifie par sublimation, F = 108° , spectre IR identique à celui du dérivé obtenu par la méthode 1 . p = 0,80 g (6,7 millimoles) . Rdt = 60 % .

Furo [3,4 - d] pyridazine 13 .

Une solution de 0,16 g (5 millimoles) d'hydrazine anhydre dans 5 cm³ de méthanol absolu est ajoutée à une solution de 0,50 g (4 millimoles) de diformyl-3,4 furanne dans 25 cm³ de méthanol absolu, à 0° . Après 24 heures de contact à cette température, on évapore à sec et on obtient des cristaux jaunes clair . F = 161° sublimables à 145° sous 0,1 mm , solubles dans le chloroforme . Rdt = 30 % .

Analyse : C₆ H₄ N₂ O

Calc %	:	C 60,00	H 3,36	N 23,33	O 13,32
Tr	:	60,27	3,34	23,50	13,21

Spectre IR (KBr) : bandes à 3100 , 1620 , 1540 , 1480 , 1295 , 1270 , 1248 , 1038 , 912 , 885 et 762 cm⁻¹ .

Spectre RMN (CDCl₃) : un singulet à 8,31 ppm (protons en 5 et 7) et un singulet à 9,29 ppm (protons en 1 et en 4) .

Méthyl-4 furo [2,3 - d] pyridazine 99 .

Une solution de 1 g (7,2 millimoles) de formyl-2 acétyl-3 furanne et de 0,8 g (16 millimoles) d'hydrate d'hydrazine dans 30 cm³ de méthanol est chauffée à reflux pendant 1 heure 30 . On évapore à sec et recristallise le résidu dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, F = 95° , solubles dans le chloroforme. p = 0,77 g (5,7 millimoles). Rdt = 80 % .

Analyse : C₇ H₆ N₂ O

Calc %	:	C 62,68	H 4,51	N 20,89
Tr	:	62,93	4,64	21,05

Spectre IR (nujol) : bandes à 3130 , 3075 , 1590 , 1570 , 1515 , 1338, 1280 , 1225 , 1210 , 1140 , 1068 , 1040 , 1010 , 960 , 905 , 855 , 802 et 768 cm⁻¹ .

Spectre U V (eau) : $\lambda_{\max} = 202 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 22.320$) ; $\lambda_{\max} = 251 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8.220$) .

Ethyl-4 furo [2,3 - d] pyridazine 100 .

On opère comme pour le dérivé 99 en cyclisant le formyl-2 propionyl-3 furanne avec l'hydrazine. Cristaux blancs, $F = 78^\circ$, cristallisables dans l'éther éthylique, solubles dans le chloroforme et le méthanol, sublimables à 120° sous 0,1 mm. Rdt = 92 % .

Analyse : $\text{C}_8 \text{H}_8 \text{N}_2 \text{O}$

Calc %	:	C 64,85	H 5,44	N 18,91
Tr	:	64,71	5,39	19,13

Spectre U V (eau) : $\lambda_{\max} = 198 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 19.690$) ; $\lambda_{\max} = 427 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 1.330$) .

Méthyl-7 furo [2,3 - d] pyridazine 98 .

On opère comme pour le dérivé 99 à partir du formyl-3 acétyl-2 furanne. Cristaux blancs, $F = 80^\circ$, cristallisables dans l'éther éthylique, sublimables à 110° sous 0,1 mm. Rdt = 60 % .

Analyse : $\text{C}_7 \text{H}_8 \text{N}_2 \text{O}$

Calc %	:	C 62,68	H 4,51	N 20,89
Tr	:	62,70	4,64	20,83

Spectre I R (nujol) : bandes à 3145 , 3100 , 1615 , 1520 , 1330 , 1285 , 1230 , 1200 , 1120 , 1035 , 1015 , 960 , 930 , 905 , 885 , 800 et 770 cm^{-1} .

Spectre U V (eau) : $\lambda_{\max} = 202 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 27.130$) ; $\lambda_{\max} = 249 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 10.100$) .

Méthyl-2 furo [2,3 - d] pyridazine 102 .

Une solution de 2,2 g (10,8 millimoles) de dichloro-4,7 méthyl-2 furo [2,3 - d] pyridazine dans 100 cm^3 d'éthanol est hydrogénée à la pression et à la température ordinaires en présence de 1,1 g de charbon palladié à 10 % et de 0,86 g d'oxyde de magnésium. On filtre, évapore à sec sous vide, reprend le résidu dans l'eau, alcalinise par la soude et extrait au chloroforme. Cristaux blancs $F = 90^\circ$, cristallisables dans l'éther éthylique, sublimables à 120° sous 0,1 mm. $p = 1,2 \text{ g}$ (8,9 millimoles). Rdt = 82 % .

Analyse : $\text{C}_7 \text{H}_8 \text{N}_2 \text{O}$

Calc %	:	C 62,68	H 4,51	N 20,89
Tr	:	62,40	4,54	20,46

Spectre IR (KBr) : bandes à 3100 , 2995 , 2915 , 1585 , 1560 , 1465, 1140 , 1360 , 1330 , 1285 , 1165 , 1045 , 975 , 930 , 910 , 895 , 840 et 770 cm^{-1} .

Monochlorhydrate : cristaux blancs, $F = 207^\circ$ (éthanol) sublimables à 160° sous 0,1 mm .

Analyse : $\text{C}_7 \text{H}_7 \text{ClN}_2 \text{O}$

Calc %	:	C 49,28	H 4,14	N 16,42	Cl 20,78
Tr	:	49,39	3,98	16,71	21,06

Spectre IR (nujol) : bandes $\text{>C} = \text{NH}^\oplus$ très fortes à 2360 , 2085 et 1985 cm^{-1} ; bandes à 3100 , 1590 , 1555 , 1320 , 1180 , 1155 , 1065 , 1045 , 1010 , 940 , 915 , 870 , 845 et 770 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : un signal à 7,3 ppm (proton en 3), un signal à 2,73 ppm (protons méthyliques) et un signal à 10,06 ppm (protons en 4 et en 7) .

3 - OXYDIHYDRO ET DIOXOTETRAHYDROFUROPYRIDAZINES

Dihydrazide du dicarboxy-2,3 furanne 106 a .

Une solution de 2,50 g (13,5 millimoles) de diester méthylique du dicarboxy-2,3 furanne et de 2 g (40 millimoles) d'hydrate d'hydrazine dans 100 cm^3 de méthanol est chauffée à reflux pendant 1 heure , après 2 heures de contact à la température ambiante. On essore après refroidissement et recristallise dans l'acétonitrile. Cristaux blancs , $F = 206^\circ$. $p = 2$ g (10,8 millimoles). Rdt = 80 % .

Analyse : $\text{C}_6 \text{H}_8 \text{N}_4 \text{O}_3$

Calc %	:	C 39,13	H 4,38	N 30,43
Tr	:	39,04	4,51	30,26

Dioxo-4,7 tétrahydro-4, 5, 6, 7 furo [2,3 - d] pyridazine 107 .

10 g (54 millimoles) de dihydrazide du dicarboxy-2,3 furanne sont chauffés à reflux dans 200 cm^3 d'acide acétique . Après évaporation à sec sous vide, le résidu est recristallisé dans l'éthanol . Cristaux blancs, $F = 295^\circ$, sublimables à 270° sous 0,1 mm . $p = 6.60$ g (43,4 millimoles) . Rdt = 80 % .

Analyse : $\text{C}_6 \text{H}_4 \text{N}_2 \text{O}_3$

Calc %	:	C 47,37	H 2,65	N 18,42
Tr	:	47,31	2,69	18,54

Spectre IR (KBr) : Bandes CO très fortes à 1670 cm^{-1} , les bandes NH peu nettes et très larges vers 2970 cm^{-1} , bandes à 3150, 1560, 1490, 1430, 1310, 1250, 1210, 1150, 1085, 1060, 1020, 900, 850, 800 et 760 cm^{-1} .

Oxo-1 dihydro-1,2 furo [3,4 - d] pyridazine 108.

Une solution de 1,5 g (11 millimoles) de carboxy-3 formyl-4 furanne et de 0,6 g (12 millimoles) d'hydrazine hydratée dans 50 cm^3 de méthanol est chauffée à reflux pendant 1 h. On essore après refroidissement, 0,5 g d'hydrazone. Celle-ci est chauffée à reflux 1 heure dans 50 cm^3 d'acide acétique. Après évaporation à sec sous vide, le résidu est sublimé à 180° sous 1 mm. F = 220° . p = 0,3 g (2,2 millimoles). Rdt = 20 %.

Analyse : $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. %	:	C 52,94	H 2,96	N 20,58
Tr	:	53,34	2,88	20,62

Spectre de RMN (DMSO) : $\text{H}_1 = 8,08\text{ ppm}$ (doublet) ; $\text{H}_5 = 8,60\text{ ppm}$ (quadruplet) ; $\text{H}_7 = 8,34\text{ ppm}$ (doublet) ; $\text{NH} = 11,76\text{ ppm}$; $J_{\text{H}_5\text{H}_7} = 1,5\text{ Hz}$; $J_{\text{H}_1\text{H}_5} = 0,7\text{ Hz}$.

Oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine 109.

Méthode 1. Une solution de 14 g (0,10 mole) de formyl-2 carboxy-3 furanne et de 13,5 g (0,27 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 150 cm^3 de méthanol est chauffée à reflux pendant 2 heures ; on évapore à sec, ajoute 100 cm^3 d'acide acétique au résidu et chauffe à reflux pendant 2 heures. On concentre jusqu'à début de cristallisation, essore et recristallise dans l'éthanol. Cristaux blancs. F = 212° . p = 11,6 g (0,085 mole). Rdt = 85 %.

Analyse : $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$

Calc %	:	C 52,94	H 2,96	N 20,58
Tr	:	52,90	3,31	20,41

Spectre IR (nujol) : bandes NH faibles à 3255 et 3188 cm^{-1} , bande CO très forte à 1680 cm^{-1} , bandes à 3158, 3122, 1580, 1505, 1430, 1305, 1280, 1190, 1150, 1115, 1070, 1025, 920, 870, 805, 770 et 695 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 8,20 ppm (proton en 2), un quadruplet à 7,16 ppm (proton en 3), un doublet à 8,58 ppm (proton en 7) et un pic à 12,98 ppm (proton en 5). $J_{\text{H}_2 - \text{H}_3} = 2,15\text{ Hz}$; $J_{\text{H}_3 - \text{H}_7} = 0,95\text{ Hz}$.

Méthode 2. Une solution de 2,86 g (16 millimoles) de chloro-7 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine dans 500 cm^3 d'éthanol est hydrogénée à la pression et à la température ordinaires en présence de 0,6 g (14,8 milliat) d'oxyde de magnésium et de 0,5 g

de charbon palladié à 10 %. Après filtration, on évapore à sec et recristallise le résidu dans l'éthanol. $F = 210^\circ$, spectre IR identique à celui du dérivé obtenu par la méthode 1.
 $p = 1,71$ g (12 millimoles). Rdt = 75 %.

Oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3 - d] pyridazine 110.

Une solution de 2 g (14 millimoles) de carboxy-2 formyl-3 furanne et de 1,3 g (26 millimoles) d'hydrate d'hydrazine dans 20 cm³ de méthanol est chauffée pendant 1 heure à reflux. On évapore à sec, ajoute 20 cm³ d'acide acétique au résidu, chauffe à reflux pendant 30 mn et évapore à sec. Le résidu est recristallisé dans l'éthanol. Cristaux blancs, $F = 198^\circ$, sublimables à 190° sous 0,1 mm, $p = 1,78$ g (13 millimoles). Rdt = 91 %.

Analyse : C₆H₄N₂O₂

Tr : C 53,04 H 3,36 N 20,72

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3275 et 3190 cm⁻¹, bande CO très forte à 1700 cm⁻¹, bandes à 3125, 3040, 2940, 1600, 1555, 1490, 1415, 1395, 1315, 1290, 1280, 1210, 1130, 1085, 1035, 885, 800, 765 et 690 cm⁻¹.

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 8,34 ppm (proton en 2), un doublet à 7,11 ppm (proton en 3) et un singulet à 8,42 ppm (proton en 4). $J_{H_2-H_3} = 1,9$ Hz.

Carbométhoxy-3 oxo-4 dihydro-3,4 furo [2,3 - d] pyridazine 112.

On agite pendant 10 mn à température ambiante une solution de 1,76 g (8,2 millimoles) de formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne et de 0,453 g (9 millimoles) d'hydrate d'hydrazine dans 35 cm³ d'éthanol. On concentre sous vide et recristallise dans l'éthanol. Cristaux blancs. $F = 120^\circ$. $p = 0,80$ g (3,5 millimoles). Rdt = 43 %. Il s'agit de l'hydrazone du formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne 111.

Analyse : C₉H₁₀N₂O₅

Calc % : C 47,79 H 4,46 N 12,39

Tr : 47,82 4,63 12,29

Spectre IR (KBr) : bandes NH à 3435, 3305 et 1645 cm⁻¹, bandes CO à 1735 et 1695 cm⁻¹.

Une solution de 1,9 g (8,4 millimoles) d'hydrazone 111 dans 15 cm³ d'acide acétique est chauffée pendant 30 mn à reflux. On évapore à sec sous vide, ajoute quelques cm³ d'eau au résidu, essore le précipité jaune et recristallise dans l'éthanol. Cristaux jaunes, $F = 225^\circ$, sublimables à 220° sous 0,1 mm. $p = 0,98$ g (5 millimoles). Rdt = 60 %.

Analyse : C₈H₆N₂O₄

Calc % : C 49,47 H 3,12 N 14,43

Tr : 49,45 2,99 14,50

Spectre IR (nujol) : bandes CO à 1710 cm^{-1} (ester) et à 1680 cm^{-1} (lactame).

Spectre de RMN (DMSO) : un singulet à 8,54 ppm (proton en 2) , un singulet à 8,79 ppm (proton en 7) , un singulet à 3,83 ppm (protons méthyliques) , un signal à 13,03 ppm (proton en 5) .

Méthyl-5 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine 114 .

Méthode 1 . Une solution de 0,5 g (3,5 millimoles) de formyl-2 carboxy-3 furanne et de 0,16 g (3,5 millimoles) de méthylhydrazine dans 5 cm^3 de méthanol est chauffée à reflux pendant 1 heure. Après évaporation à sec, on ajoute 5 ml d'acide acétique au résidu et chauffe à reflux pendant 30 mn. On évapore à sec et recristallise le résidu dans l'éther éthylique . Cristaux blancs, solubles dans le chloroforme et l'éthanol. $F = 109^\circ$, sublimables à 90° sous 0,1 mm. $p = 0,267\text{ g}$ (1,7 millimoles) . Rdt = 50 % .

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$

Calc %	:	C	56,00	H	4,03	N	18,66
Tr	:		55,92		4,06		18,78

Spectre IR (nujol) : bandes CO très fortes à 1670 cm^{-1} , bandes à 3140 , 3125 , 1585 , 1510 , 1310 , 1280 , 1235 , 1150 , 1110 , 1015 , 960 , 910 , 890 , 810 , 780 et 690 cm^{-1} .

Spectre UV (eau) : $\lambda_{\text{max}} = 198\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 22.170$) ; $\lambda_{\text{max}} = 290\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7.830$) .

Méthode 2 . On chauffe à reflux pendant 1 heure, 1 g (7,3 millimoles) d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine avec 0,25 g de Na dans 20 cm^3 d'éthanol absolu . On ajoute ensuite 1,4 g (11 millimoles) de sulfate de diméthyle , et on laisse au reflux pendant 10 heures . On évapore à sec, reprend dans l'eau, et extrait au chloroforme. Cristaux blancs. $F = 109^\circ$ sublimables à 85° sous 0,1 mm. $p = 0,52\text{ g}$ (3,4 millimoles) . Rdt = 49 % .

β -hydroxyéthyl-5 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine 115 .

Une solution de 1 g (7 millimoles) de formyl-2 carboxy-3 furanne et de 0,6 g (8 millimoles) de β -hydroxyéthylhydrazine dans 20 cm^3 de méthanol est chauffée 2 heures à reflux.. Après évaporation à sec, on ajoute 10 cm^3 d'acide acétique et on chauffe à reflux pendant 1 heure . On évapore à sec et recristallise le résidu dans l'acétone. Cristaux blancs $F = 148^\circ$, sublimables à 130° sous 0,1 mm. $p = 0,4\text{ g}$ (2,3 millimoles) . Rdt = 31 % .

Analyse : $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$

Calc %	:	C	53,33	H	4,48	N	15,55
Tr	:		52,95		4,82		15,63

Phényl-5 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine 117 .

Une solution de 2 g (14 millimoles) de formyl-2 carboxy-3 furanne et de 1,7 g (15 millimoles) de phénylhydrazine dans 10 cm³ de méthanol est chauffée 1 heure à reflux . Après évaporation à sec, on ajoute 10 cm³ d'acide acétique et on chauffe au reflux 1 heure. On évapore à sec et recristallise le résidu dans l'acétone. Cristaux (F = 220°) de la phénylhydrazone 116 p = 1,15 g (5 millimoles) . Rdt = 35 % .

Analyse : C₁₂ H₁₀ N₂ O₃

Calc %	:	C 62,60	H 4,38	N 12,17
Tr	:	62,50	4,42	12,30

La sublimation de phénylhydrazone 116 à 200° sous 0,1 mm conduit au composé 117 . F = 94° .

Analyse : C₁₂ H₈ N₂ O₂

Calc %	:	C 67,92	H 3,80	N 13,20
Tr	:	67,79	3,85	13,34

Méthyl-6 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3 - d] pyridazine 118 .

On condense le carbométhoxy-2 formyl-3 furanne avec la méthylhydrazine en suivant les conditions de préparation du dérivé 114 . Cristaux blancs , F = 128° cristallisable dans l'éther éthylique, sublimable à 110° sous 0,1 mm .

Analyse : C₇ H₈ N₂ O₂

Tr	:	C 56,20	H 4,10	N 18,84
----	---	---------	--------	---------

Spectre IR (nujol) : bande CO très forte à 1675 cm⁻¹ , bandes à 3140 , 3110 , 1580 , 1495 , 1415 , 1310 , 1290 , 1275 , 1225 , 1120 , 1055 , 1015 , 950 , 890 , et 810 cm⁻¹ .

Spectre UV (eau) : $\lambda_{\text{max}} = 222 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 30.820$) ; $\lambda_{\text{max}} = 268 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 8.250$) .

Spectre de RMN (CDCl₃) : un doublet à 7,81 ppm (proton en 2) , un doublet à 6,68 ppm (proton en 3) , un singulet à 8,10 ppm (proton en 4) et un singulet à 3,88 ppm (protons méthyliques) . J H₂ - H₃ = 2,2 Hz .

β - hydroxyéthyl-6 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3 - d] pyridazine 119 .

On condense le carbométhoxy-2 formyl-3 furanne avec la β - hydroxyéthylhydrazine en suivant les conditions de préparation du dérivé 115 . Cristaux blancs F = 150° cristallisable dans l'acétone, sublimable à 130° sous 0,1 mm.

Analyse : $C_8H_8N_2O_3$

Tr : C 53,23 H 4,53 N 15,76

Phénylhydrazone du carbométhoxy-2 formyl-3 furanne 120.

On condense le carbométhoxy-2 formyl-3 furanne avec la phénylhydrazine en suivant les conditions de préparation du dérivé 117. Cristaux blancs $F = 122^\circ$, cristallisable dans l'éther, sublimable à 100° sous 0,1 mm.

Analyse : $C_{13}H_{12}N_2O_3$

Calc % : C 63,92 H 4,95 N 11,47

Tr : 63,74 5,07 11,52

Ni un reflux de 2 heures dans l'acide acétique, ni la sublimation n'ont permis la cyclisation en phényl-6 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3 - d] pyridazine.

Benzyl-5 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine 122 .

On chauffe à reflux pendant 1 heure, 1 g (7,3 millimoles) d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine avec 0,25 g de Na dans 20 cm³ d'éthanol absolu. On ajoute ensuite 1,4 g (11 millimoles) de chlorure de benzyle et on maintient le reflux pendant 8 heures. On évapore à sec, reprend par l'eau, et extrait à l'éther éthylique. Cristaux blancs, $F = 90^\circ$, recristallisables dans l'éther, sublimables à 80° sous 0,1 mm, $p = 0,46$ g (2 millimoles). Rdt = 27 %.

Analyse : $C_{13}H_{10}N_2O_2$

Calc % : C 69,01 H 4,46 N 12,38

Tr : 69,19 4,41 12,52

Hydroxy méthyl-5 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine 125 .

On chauffe à reflux pendant 4 heures 30, 0,4 g (2,9 millimoles) d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine avec 7 cm³ de formol dans 25 cm³ d'éthanol. On concentre à sec. Cristaux blancs, $F = 175^\circ$, recristallisables dans l'acétone. $p = 0,30$ g (1,8 millimoles). Rdt = 60 %.

Analyse : $C_7H_6O_3N_2$

Calc % : C 50,60 H 3,64 N 16,86

Tr : 50,82 3,73 16,70

β - cyanoéthyl-5 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine 126 .

On chauffe pendant 3 heures à 60°, 1 g d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine (7,3 millimoles) dans 35 cm³ d'acrylonitrile et quelques gouttes de triton B. On évapore à sec. Cristaux jaunes, F = 93°, recristallisables dans l'éther. p = 0,65 g (3,4 millimoles). Rdt = 46 %.

Analyse : C₉H₇O₂N₃

Calc %	:	C 57,14	H 3,73	N 22,21
Tr	:	57,36	3,89	22,39

Pyrrolidinoéthyl-5 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine 124

On chauffe pendant 1 heure au reflux, 1 g (7,3 millimoles) d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine avec 0,25 de Na dans 20 cm³ d'éthanol absolu. On ajoute ensuite 1,6 g (7,3 millimoles) de chlorure de pyrrolidinoéthyle et on maintient à la même température 10 heures. On évapore à sec, reprend par l'eau et extrait au chloroforme ; on obtient une huile jaune.

On prépare l'iodométhylate en ajoutant 1 cm³ d'iodure de méthyle dans 10 cm³ d'acétone. Après 12 heures de contact à 0°, on obtient des cristaux blancs, F = 250°, recristallisables dans l'éthanol. p = 0,685 g (1,8 millimoles). Rdt = 24 %.

Analyse : C₁₃H₁₈O₂N₃I

Calc %	:	C 41,61	H 4,83	N 11,19	I 33,82
Tr	:	41,62	5,00	11,01	34,01

Diéthylaminoéthyl-5 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine 123 .

Elle est préparée par une méthode identique à celle utilisée pour le dérivé 124 à partir 1 g d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine, 0,25 g de Na et 1,5 g de chlorure de diéthylaminoéthyle.

Iodométhylate . F = 218° .

Analyse : C₁₃H₂₀O₂N₃I

Calc %	:	C 41,39	H 5,34	N 11,14	I 33,64
Tr	:	41,70	5,21	11,02	33,76

Acide (oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazinyl-5) acétique 128 .

On chauffe à reflux pendant 53 heures, 3 g (21 millimoles) d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3 - d] pyridazine, 0,78 g de Na et 4,2 g de monochloracétate d'éthyle dans 50 cm³ de propanol. On évapore à sec, reprend dans une solution de soude 2 N et extrait à l'éther.

Cristaux blancs, $F = 42^{\circ}$, recristallisables dans l'hexane. $p = 2,5$ g (10,6 millimoles).
Rdt = 50 %.

Analyse : $C_{11}H_{12}O_4N_2$

Calc %	:	C	55,93	H	5,12	N	11,86
Tr	:		55,10		5,20		11,76

On chauffe pendant 30 mn à reflux, 25 g d'ester avec 30 cm³ de solution aqueuse de soude 2 N. On acidifie, puis extrait au chloroforme. Cristaux blancs, $F = 207^{\circ}$, recristallisables dans l'eau ou l'acétone.

Analyse : $C_8H_8O_4N_2$

Calc %	:	C	49,47	H	3,12	N	14,43
Tr	:		49,32		3,25		14,33

Benzyl -6 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3 - d] pyridazine 130.

Elle est préparée comme le composé 122. Cristaux blancs, $F = 114^{\circ}$, sublimes à 100° sous 0,1 mm.

Analyse :

Tr	:	C	69,13	H	4,37	N	12,36
----	---	---	-------	---	------	---	-------

β - cyano éthyl-6 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3 - d] pyridazine 134.

Elle est préparée comme le composé 126. Cristaux blancs, $F = 147^{\circ}$, recristallisables dans l'acétone.

Analyse :

Tr	:	C	57,30	H	3,92	N	22,08
----	---	---	-------	---	------	---	-------

Hydroxy méthyl-6 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3 - d] pyridazine 133.

Elle est préparée comme le composé 125. Cristaux blancs, $F = 172^{\circ}$, recristallisables dans l'acétone.

Analyse :

Tr	:	C	50,79	H	3,74	N	16,77
----	---	---	-------	---	------	---	-------

Acide (oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3 - d] pyridazinyl-6) acétique 135.

Méthode 1. On chauffe à reflux pendant 2 heures, 1 g (7,3 millimoles) d'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3 - d] pyridazine et 0,72 g (8 millimoles) d'acide monochloracétique dans 8 cm³ de solution aqueuse de soude 2 N. On acidifie et on essore les cristaux formés. $F = 260^{\circ}$, recristallisables dans l'eau. $p = 0,30$ g (1,5 millimoles). Rdt = 20 %.

Analyse : $C_8H_6O_4N_2$

Calc %	:	C 49,47	H 3,12	N 14,43
Tr	:	49,48	3,40	14,64

2ème méthode. On utilise la technique proposée pour le composé **128**. On obtient l'ester propylique **136**. Cristaux jaunes, $F = 84^\circ$.

Analyse :

Tr	:	C 55,89	H 5,00	N 11,58
----	---	---------	--------	---------

L'hydrolyse de l'ester conduit à un composé ayant le même spectre IR et le même point de fusion de celui obtenu par la première méthode.

Pyrrolidino éthyl-6 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 131.

Elle est préparée selon la technique utilisée pour le composé **124**. Cristaux blancs. $F = 118^\circ$, recristallisables dans l'éther, sublimables à 115° sous 0,1 mm.

Analyse : $C_{12}H_{15}O_2N_3$.

Calc %	:	C 61,78	H 6,48	N 18,02
Tr	:	61,72	6,43	18,17

Pipéridinopropyl-6 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 132.

Elle est préparée selon la technique utilisée pour le composé **124** à partir de 1 g (7,3 millimoles) d'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine, 0,25 g de Na et 1,3 g de chlorure de pipéridinopropyle dans 50 cm³ d'éthanol. On prépare le chlorhydrate. Cristaux blancs, $F = 224^\circ$, recristallisables dans l'éthanol. $p = 1,54$ g (5,1 millimoles). Rdt = 70 %.

Analyse : $C_{14}H_{20}N_3O_2Cl$.

Calc %	:	C 56,46	H 6,77	N 14,11	Cl 11,90
Tr	:	56,44	6,95	14,07	11,75

Bromo-2 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 137.

On chauffe au reflux pendant 4 heures, 1 g (7,3 millimoles) d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine avec 1 cm³ de brome dans 5 cm³ d'acide acétique.

On ajoute de l'eau et des cristaux apparaissent lentement. Cristaux blancs, $F = 208^\circ$, recristallisables dans l'éthanol.

Analyse : $C_6H_6O_2N_2Br$

Calc %	:	C 33,51	H 1,40	N 13,02	Br 37,16
Tr	:	33,87	1,42	13,18	36,80

Spectre de RMN (DMSO) $H_3 = 7,29$ ppm (doublet) , $H_7 = 8,45$ ppm (doublet) , $J_{H_3 H_7} = 0,7$ Hz .

4 — HALOGENOFUROPYRIDAZINES .

Chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine 140.

Un mélange de 4 g (29,4 millimoles) d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine, 4 cm³ de pyridine et 40 cm³ d'oxychlorure de phosphore est chauffé 15 mn à 80°. Après évaporation à sec, sous vide et hydrolyse, on amène à pH 4 avec une solution d'ammoniaque et extrait au chloroforme. Le résidu d'évaporation est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, F = 107°, 108°, cristallisables dans l'hexane, solubles dans l'éthanol, p = 2,72 g (17,5 millimoles) . Rdt = 60 % .

Analyse : C₆H₃ClN₂O

Calc %	:	C 46,62	H 1,96	N 18,13	Cl 22,94
Tr	:	46,43	2,16	18,04	23,12

Spectre IR (KBr) : bandes à 3140 , 3110 , 3085 , 3000 , 1790 , 1690 , 1580 , 1565 , 1510 , 1440 , 1365 , 1300 , 1270 , 1195 , 1180 , 1125 , 1035 , 1010 , 955 , 925 , 895 , 845 , 790 et 755 cm⁻¹ .

Chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine 96 .

On chauffe à 70° pendant 30 mn, 1 g (7,3 millimoles) d'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine dans 10 cm³ d'oxychlorure de phosphore et 1 cm³ de pyridine. On extrait comme pour le dérivé 140 . Cristaux blancs, F = 119° , sublimables à 120° sous 0,1 mm, solubles dans l'éther éthylique, le chloroforme et l'éthanol . p = 0,84 g (5,4 millimoles). Rdt = 75 % .

Analyse : C₆H₃ClN₂O

Tr	:	C 46,40	H 2,14	N 18,16	Cl 23,01
----	---	---------	--------	---------	----------

Spectre IR (nujol) : bandes à 3155 , 3120 , 1665 , 1620 , 1585 , 1545 , 1505 , 1360 , 1300 , 1280 , 1240 , 1200 , 1180 , 1125 , 1115 , 1025 , 1010 , 980 , 925 , 887 , 875 , 865 , 855 , 790 et 755 cm⁻¹ .

Carbométhoxy-3 chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine 143 .

On chauffe à 90° pendant 30 mn 0,5 g (2,5 millimoles) de carbométhoxy-3 oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine dans 10 cm³ d'oxychlorure de phosphore. On évapore à sec sous vide, hydrolyse avec de la glace et extrait au chloroforme. On recristallise dans le mélange éther éthylique-chloroforme. Cristaux blancs, F = 163°, solubles dans l'éthanol, p = 0,37 g (1,7 millimoles) . Rdt = 68,5 % .

Analyse : $C_8 H_5 Cl N_2 O_3$

Calc %	:	C 45,19	H 2,37	N 13,18	Cl 16,69
Tr	:	45,36	2,44	12,98	16,82

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1735 cm^{-1} .

Bromo-4 furo [2,3-d] pyridazine 141.

On chauffe à 100° pendant 10 mn un mélange de 0,80 g (5,8 millimoles) d'oxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine, 10 g d'oxybromure de phosphore et de 1 cm^3 de pyridine. On hydrolyse et extrait au chloroforme. Le résidu d'évaporation est recristallisé dans le mélange éther-hexane. Cristaux blancs, $F = 111^\circ$, $p = 0,40\text{ g}$ (2 millimoles). Rdt = 34 %.

Analyse : $C_6 H_3 Br N_2 O$

Calc %	:	C 36,20	H 1,51	N 14,07	Br 40,15
Tr	:	36,33	1,47	14,24	40,07

Bromo-7 furo [2,3-d] pyridazine 138.

On chauffe à 60° pendant 15 mn un mélange de 1 g (7,3 millimoles) d'oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine, 10 g d'oxybromure de phosphore et de 1 cm^3 de pyridine. On extrait comme pour le dérivé 141. Cristaux blancs, $F = 147^\circ$, sublimables à 130° sous 0,1 mm, recristallisables dans l'éther. $p = 0,44\text{ g}$ (2,2 millimoles). Rdt = 30 %.

Analyse : $C_6 H_3 Br N_2 O$

Tr	:	C 36,21	H 1,43	N 14,19	Br 40,37
----	---	---------	--------	---------	----------

Spectre IR (K Br) : bandes à 3125, 3095, 3080, 1580, 1500, 1430, 1290, 1275, 1170, 1115, 1010, 1000, 950, 915, 880, 840, 800 et 750 cm^{-1} .

Iodo-4 furo [2,3-d] pyridazine 142.

On chauffe pendant 15 mn à 80° , 1 g de chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine dans 5 cm^3 de solution aqueuse d'acide iodhydrique à 57 %. Le précipité brun est essoré et dissous dans 50 cm^3 d'eau ; on ajoute 30 cm^3 d'éther éthylique et alcalinise par l'ammoniaque à 20 % tout en agitant. On décante l'éther, extrait la phase aqueuse à l'éther et réunit les phases éthérées. Après séchage sur sulfate de sodium, on évapore à sec et recristallise le résidu dans l'éther, cristaux blancs, $F = 184^\circ$, solubles dans l'éthanol. $p = 0,52\text{ g}$. Rdt = 33 %.

Analyse : $C_6 H_3 I N_2 O$

Calc %	:	C 29,29	H 1,23	N 11,39	I 51,59
Tr	:	29,41	1,28	11,38	51,59

Spectre IR (nujol) : bandes à 3140, 3070, 1578, 1545, 1515, 1285, 1270, 1180, 1125, 1020, 1005, 925, 900, 795 et 760 cm^{-1} .

Iodo-7 furo [2,3-d] pyridazine 139.

Un mélange de 2 g de chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine, 8 g d'iodure de potassium et 3,6 cm³ de solution aqueuse d'acide iodhydrique à 57 % dans 40 cm³ d'acétone est agité pendant dix heures à la température ordinaire. Après 48 heures on essore le précipité, le met en suspension dans 20 cm³ d'eau et agite pendant 1 heure. Une partie du dérivé iodé est essorée, l'autre partie est extraite des eaux mères par le chloroforme. On recristallise dans l'acétone. Cristaux jaunes, F = 184°, p = 0,8 g. Rdt = 25 %

Analyse : C₆H₃IN₂O

Calc %	:	C 29,29	H 1,23	N 11,39	I 51,59
Tr	:	29,57	1,12	11,61	51,91

Spectre IR (KBr) : bandes à 3140 , 3120 , 1575 , 1545 , 1505 , 1425, 1350 , 1275 , 1210 , 1190 , 1160 , 1100 , 1005 , 940 , 910 , 880 , 840 , 780 et 750 cm⁻¹.

Dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 95 .

On chauffe à reflux pendant 45 mn, 1 g (6,5 millimoles) dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazine dans 20 cm³ d'oxychlorure de phosphore et 2 cm³ de pyridine. On hydrolyse par la glace et extrait comme pour le dérivé 140 . Cristaux blancs, F = 118°, sublimables à 130° sous 0,1 mm, solubles dans l'éther éthylique, le chloroforme et l'éthanol. p = 0,86 g (4,5 millimoles) . Rdt = 70 % .

Analyse : C₆H₂Cl₂N₂O

Calc %	:	C 38,12	H 1,06	N 14,82	Cl 37,52
Tr	:	38,12	1,22	14,74	37,33

Spectre IR (KBr) : bandes à 3145 , 1585 , 1563 , 1504 , 1420 , 1360, 1305 , 1260 , 1255 , 1195 , 1125 , 1070 , 1030 , 950 , 880 , 810 , 765 et 675 cm⁻¹.

Méthyl-2 dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 101 .

Elle est obtenue comme le dérivé 140 par chauffage à reflux de 2 g (12 millimoles) de méthyl-2 dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazine dans 20 cm³ d'oxychlorure de phosphore et 2 cm³ de pyridine pendant 30 mn. Cristaux blancs, F = 152°, solubles dans l'éther éthylique et l'éthanol. p = 1,60 g (7,8 millimoles) . Rdt = 65 % .

Analyse : C₇H₄Cl₂N₂O

Calc %	:	C 41,41	H 1,98	N 13,79	Cl 34,93
Tr	:	41,51	2,15	13,61	34,92

Dibromo-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 144.

Un mélange de 1 g (6,5 millimoles) de dioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazine, 2 cm³ de pyridine et 10 g d'oxybromure de phosphore est chauffé à 110° pendant 30 mn. On hydrolyse par de la glace et extrait au chloroforme. Après séchage du solvant, on évapore à sec et le résidu est recristallisé dans l'éther éthylique. Cristaux jaunes, F = 144° , sublimables à 140° sous 0,1 mm, solubles dans l'éthanol, p = 0,80 g (2,8 millimoles) . Rdt = 44 %.

Analyse : C₆H₂Br₂N₂O

Calc %	:	C 25,93	H 0,72	N 10,08	Br 57,51
Tr	:	26,13	0,50	10,06	57,26

Spectre IR (KBr) : bandes à 3150 , 3110 , 1575 , 1510 , 1435 , 1410 , 1355 , 1285 , 1245 , 1180 , 1125 , 1025 , 930 , 875 , 810 et 760 cm⁻¹.

Dichloro-1,4 furo [3,4-d] pyridazine 145.

On chauffe pendant 1 heure au reflux, 1 g (6,5 millimoles) de dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [3,4-d] pyridazine dans 10 cm³ d'oxychlorure de phosphore et 1 cm³ de pyridine . On extrait comme pour le dérivé 140. Cristaux blancs , F = 132° , sublimables à 125° sous 0,1 mm, p = 0,495 g (2,6 millimoles) . Rdt = 40 % .

Analyse : C₆H₂Cl₂N₂O

Calc %	:	C 38,12	H 1,06	N 14,82	Cl 37,51
Tr	:	38,02	1,53	14,63	37,25

Spectre IR (KBr) : bandes à 3145 , 3125 , 1718 , 1620 , 1610 , 1540 , 1460 , 1440 , 1340 , 1270 , 1165 , 1045 , 980 , 890 , 880 , 810 et 780 cm⁻¹.

Chloro-1 oxo-4 dihydro-3,4 furò [3,4-d] pyridazine 146.

On chauffe pendant 15 mn au reflux, 0,5 g (3,3 millimoles) de dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [3,4-d] pyridazine dans 10 cm³ d'oxychlorure de phosphore. On extrait comme pour le dérivé 140. Cristaux blancs, F = 232° , sublimables à 165° sous 0,1 mm., p = 0,46 g (2,6 millimoles) . Rdt = 78 % .

Analyse : C₆H₃ClN₂O₂

Calc %	:	C 42,25	H 1,77	N 16,42	Cl 20,78
Tr	:	42,40	1,83	16,51	21,03

Spectre IR (KBr) : bandes à 3150 , 2990 , 2905 , 1715 , 1665 , 1620 , 1540 , 1460 , 1390 , 1340 , 1300 , 1220 , 1160 , 1125 , 1105 , 1050 , 990 , 890 , 850 , 810 , 775 , 735 et 725 cm⁻¹.

Bromo-1 oxo-4 dihydro-3,4 furo [3,4-d] pyridazine 147 .

On chauffe pendant 1 heure à 110° un mélange de 1g (6,5 millimoles) de dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [3,4-d] pyridazine et de 10 g d'oxybromure de phosphore. Après hydrolyse et extraction au chloroforme, on obtient un résidu solide, p = 1,14 g (5,3 millimoles) sublimable à 160° sous 0,1 mm, F = 229-230° . Rdt = 81 % .

Analyse : $C_6H_3BrN_2O_2$

Calc %	:	C	33,51	H	1,40	N	13,02	Br	37,16
Tr	:		33,45		1,35		12,93		37,04

Méthyl-7 chloro-1 oxo-4 dihydro-3,4 furo [3,4-d] pyridazine 149 et
méthyl-7 chloro-4 oxo-1 dihydro-1,2 furo [3,4-d] pyridazine 148 .

On chauffe pendant 30 mn à 80°, un mélange de 2 g (12 millimoles) de méthyl-7 dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [3,4-d] pyridazine, de 20 cm³ d'oxychlorure de phosphore et de 1 cm³ de pyridine . On extrait comme pour le dérivé 140 . Cristaux blancs, p = 1,5 g . Rdt = 66 % .

Les dérivés 148 et 149 sont séparés par chromatographie sur colonne d'alumine en utilisant le mélange méthanol-chloroforme comme éluant .

Composé 148 : p = 0,900 g F = 152° .

Analyse : $C_7H_5O_2N_2Cl$

Calc %	:	C	45,54	H	2,73	N	15,17	Cl	19,21
Tr	:		45,45		2,90		15,00		19,27

Spectre de RMN (DMSO) : H₅ = 8,37 ppm (multiplet) , CH₃ = 2,69 ppm (doublet) , NH = 11,83 ppm (massif) .

Composé 149 : p = 0,400 g F = 265°

Analyse :

Tr %	:	C	45,53	H	2,82	N	15,46	Cl	18,87
------	---	---	-------	---	------	---	-------	----	-------

Spectre de RMN (DMSO) : H₅ = 8,63 ppm (multiplet) , CH₃ = 2,72 ppm (doublet) , NH = 11,90 ppm (massif) .

Méthoxy-4 furo [2,3-d] pyridazine 161 .

Méthode A — On chauffe au reflux pendant 3 heures un mélange 0,5 g (3,2 millimoles) de chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine , 0,15 g (6,5 milliat) de sodium et 3 cm³ de méthanol dans 20 cm³ de tétrahydrofuranne . Après évaporation à sec sous vide, on ajoute de l'eau au résidu et extrait au chloroforme. On sèche sur sulfate de sodium, évapore à sec et recristallise le résidu dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, F = 157°, sublimables à 120° sous 0,1 mm , p = 0,261 g (1,7 millimoles) . Rdt = 54 % .

Spectre IR (nujol) : bandes à 3145 , 3110 , 3090 , 1605 , 1520 , 1300 , 1250 , 1225 , 1155 , 1100 , 1050 , 1025 , 965 , 890 , 860 , 810 , 775 et 705 cm^{-1} .

Spectre UV (eau) : $\lambda_{\text{max}} = 200\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14.720$) ; $\lambda_{\text{max}} = 243\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5.990$) ; $\lambda_{\text{max}} = 269\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5.420$) .

Méthode B — Une solution de 1,27 g de méthoxy-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine dans 150 cm^3 d'éthanol est hydrogénée sous pression et à la température ordinaires en présence de 0,20 g de charbon palladié à 10 % et de 0,01 g de magnésie. On filtre et éva-pore à sec sous vide. Cristaux blancs , $F = 157^\circ$ après sublimation à 120° -sous 0,1 mm, $p = 1,1\text{ g}$. Rdt = 90 % . Spectre IR identique à celui du dérivé obtenu par la méthode A .

Analyse : $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$

Calc %	:	C	56,00	H	4,03	N	18,66
Tr	:		56,00		4,38		18,76 .

Ethoxy-4 furo [2,3-d] pyridazine 162 .

On chauffe au reflux pendant 4 heures dans 20 cm^3 de tétrahydrofurane 0,50 g de chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine et de l'éthylate de sodium préparé avec 0,15 g de sodium et 5 cm^3 d'éthanol . Cristaux blancs , $F = 131^\circ$, sublimables à 120° sous 0,1 mm , solubles dans l'éthanol, $p = 0,16\text{ g}$. Rdt = 30 % .

Analyse : $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$

Calc %	:	C	58,53	H	4,91	N	17,07
Tr	:		58,46		4,93		17,24

Spectre IR (nujol) : bandes à 3150 , 3110 , 3080 , 1595 , 1515 , 1415 , 1350 , 1300 , 1248 , 1228 , 1140 , 1105 , 1050 , 1030 , 1012 , 925 , 892 , 855 , 805 , 770 et 735 cm^{-1} .

Phénoxy-4 furo [2,3-d] pyridazine 163 .

On opère comme pour le dérivé 151 . Cristaux blancs, $F = 115^\circ$. Litt.(22), $F = 114^\circ$, cristallisables dans le mélange éther éthylique-cyclohexane, solubles dans l'éthanol . Rdt = 65 % .

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$

Tr %	:	C	68,19	H	3,94	N	13,34
------	---	---	-------	---	------	---	-------

Spectre IR (nujol) : bandes à 3148 , 3082 , 1580 , 1515 , 1495 , 1362, 1295 , 1240 , 1225 , 1200 , 1179 , 1140 , 1080 , 1055 , 1018 , 912 , 810 , 790, 770 , 720 et 695 cm^{-1} .

Méthoxy-7 furo [2,3-d] pyridazine 150 .

Une solution de 0,9 g (5,8 millimoles) de chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine et de 0,147 g (6,3 milliat.) de sodium dans 25 cm³ de méthanol est chauffée au reflux pendant 8 heures. On évapore à sec, reprend le résidu dans l'eau et extrait à l'éther. Cristaux blancs, F = 114°, sublimables à 110° sous 0,1 mm, solubles dans le chloroforme, p = 0,25 g (1,6 millimoles) . Rdt = 28 % .

Analyse : C₇ H₈ N₂ O₂

Calc %	:	C 56,00	H 4,03	N 18,66
Tr	:	56,09	4,12	18,54

Spectre IR (nujol) : bandes à 3150 , 3115 , 1628 , 1530 , 1300 , 1225 , 1132 , 1120 , 1055 , 1025 , 970 , 925 , 895 , 815 , 795 et 770 cm⁻¹ .

Spectre UV (eau) : λ max = 208 m μ (ϵ = 28.390) , λ max = 239 m μ (ϵ = 6.150) .

Phénoxy-7 furo [2,3-d] pyridazine 151 .

On chauffe à 100° pendant 3 heures 0,5 g (3,2 millimoles) de chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine et 0,15 g (6,5 milliat) de sodium dans 5 g de phénol. Après dissolution dans 50 cm³ de soude à 20 % , on extrait au chloroforme . On sèche, évapore à sec le solvant et recristallise le résidu dans l'éther éthylique. Cristaux blancs, F = 92°, sublimables à 110° sous 0,1 mm, p = 0,422 g (2 millimoles) . Rdt = 62 % .

Analyse : C₁₂ H₈ N₂ O₂

Calc %	:	C 67,92	H 3,80	N 13,20
Tr	:	68,11	3,89	13,41

Spectre IR (nujol) : bandes à 3130 , 3110 , 1615 , 1590 , 1520 , 1490 , 1355 , 1290 , 1260 , 1220 , 1195 , 1120 , 1050 , 1010 , 890 , 880 , 815 , 790 , 760 , 718 et 690 cm⁻¹ .

N,N-diéthylamino-4 furo [2,3-d] pyridazine 164 .

Un mélange de 1 g (6,4 millimoles) de chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine et de 10 cm³ de diéthylamine est chauffé à 100° en autoclave pendant 6 heures. On évapore à sec, ajoute 40 cm³ d'eau, alcalinise par addition de soude et extrait au chloroforme. Cristaux blancs, F = 96°, sublimables à 110° sous 0,1 mm, solubles dans l'éthanol, p = 0,55 g (2,8 millimoles) . Rdt = 45 % .

Analyse : C₁₀ H₁₃ N₃ O

Calc %	:	C 62,80	H 6,85	N 21,98
Tr	:	62,41	6,87	21,75

Spectre IR (nujol) : bandes à 3175 , 3115 , 1790 , 1590 , 1570 , 1525 , 1500 , 1370 , 1315 , 1275 , 1235 , 1210 , 1175 , 1150 , 1095 , 1050 , 1025 , 1005 , 920 , 860 , 790 et 760 cm^{-1} .

N-pyrrolidino-4 furo [2,3-d] pyridazine 165 .

Méthode A — Un mélange de 0,5 g (3,2 millimoles) de chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine et de 0,455 g (6,4 millimoles) de pyrrolidine est chauffé au reflux pendant 17 heures dans 30 cm^3 d'éthanol. On concentre à sec, reprend le résidu dans l'eau, alcalinise avec de la soude et extrait au chloroforme. Après séchage et évaporation à sec, on transforme la base en iodométhylate par dissolution dans l'acétone, addition d'iodure de méthyle et contact pendant 12 heures à la température ambiante. Cristaux jaunes, $F = 242^\circ$, cristallisables dans l'éthanol absolu, $p = 0,64$ g (1,9 millimoles) . Rdt = 60 % .

Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O}$

Calc %	:	C 39,89	H 4,26	N 12,69	I 38,32
Tr	:	39,70	4,37	12,70	38,53

Spectre IR (nujol) : bandes à 3080 , 1620 , 1600 , 1535 , 1430 , 1365 , 1330 , 1305 , 1260 , 1195 , 1175 , 1140 , 1120 , 1045 , 1035 , 1000 , 970 , 920 , 910 , 875 , 822 , 807 et 760 cm^{-1} .

La N-pyrrolidino-4 furo [2,3-d] pyridazine peut également être isolée sous forme de base. Cristaux blancs, $F = 129^\circ$, cristallisables dans l'éther éthylique .

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$

Calc %	:	C 63,47	H 5,86	N 22,21
Tr	:	63,33	5,66	22,22

Méthode B — Une solution de 1 g de chloro-7 N-pyrrolidino-4 furo [2,3-d] pyridazine dans 100 cm^3 d'éthanol est hydrogénée sous pression ordinaire et à la température ambiante en présence de 0,20 g de charbon palladié à 10 % et de 0,086 g de magnésie. On filtre, évapore sous vide et transforme en iodométhylate . $F = 240^\circ$.

Spectre IR identique à celui du dérivé obtenu selon la Méthode A .

N-pipéridino-4 furo [2,3-d] pyridazine (moniodométhylate) 166 .

Méthode A — 865 mg de N-pipéridino-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine sont déshalogénés par hydrogénation catalytique selon la méthode utilisée pour le dérivé précédent . On transforme en moniodométhylate. Cristaux jaunes, $F = 218^\circ$, cristallisables dans l'éthanol .

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}$

Calc %	:	C 41,75	H 4,67	N 12,1	I 36,77
Tr	:	41,57	4,90	12,08	37,09

Spectre IR (nujol) : bandes à 3080 , 1600 , 1510 , 1505 , 1420 , 1350 , 1310 , 1300 , 1235 , 1155 , 1137 , 1097 , 1060 , 1025 , 955 , 910 , 860 , 805 et 755 cm^{-1} .

Méthode B – On opère comme pour le dérivé précédent par chauffage au reflux de la chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine avec la pipéridine dans l'éthanol et on transforme en iodométhylate . Cristaux jaunes, $F = 218^\circ$. Rdt = 60 % .

Spectre IR identique à celui du dérivé obtenu selon la Méthode A .

N,N-diéthylamino-7 furo [2,3-d] pyridazine 152 .

Elle est obtenue comme le dérivé 164 . Cristaux blancs, $F = 69^\circ$, recristallisables dans l'éther, sublimables à 60° sous 0,1 mm .

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O N}_3$

Tr % : C 62,91 H 6,61 N 22,18

N-pyrrolidino-7 furo [2,3-d] pyridazine 153 .

Elle est obtenue comme le dérivé 165 . Cristaux blancs, $F = 145^\circ$, recristallisables dans l'acétone, sublimables à 140° sous 0,1 mm .

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O N}_3$

Tr % : C 63,31 H 5,84 N 22,38 .

N-morpholino-7 furo [2,3-d] pyridazine 154 .

Elle est obtenue suivant la technique habituelle, à partir de 1 g de chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine et 1,2 cm³ morpholine dans 20 cm³ d'éthanol. Cristaux blancs, $F = 139^\circ$, recristallisables dans l'éthanol.

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$

Calc % : C 58,53 H 5,40 N 20,48

Tr : 58,64 5,31 20,10

Hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine 97 .

1 g (6,4 millimoles) de chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine et 4 cm³ (80 millimoles) d'hydrate d'hydrazine sont chauffés au reflux pendant 5 heures dans 40 cm³ de méthanol. On concentre jusqu'à cristallisation, essore le précipité, lave à l'eau, sèche et recristallise dans l'éthanol. Cristaux blancs, $F = 213^\circ$, Litt(22), $F = 193^\circ - 5^\circ$, $p = 0,67\text{ g}$ (4,4 millimoles) . Rdt = 70 % .

Analyse : $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$

Calc %	:	C 48,00	H 4,03	N 37,32
Tr	:	48,01	4,20	37,13

Spectre IR (nujol) : bandes NH à 3310 , 3260 , 3190 et 1620 (très forte), bandes à 3150 , 3110 , 3065 , 1535 , 1520 , 1290 , 1250 , 1225 , 1180 , 1140 , 1100 , 1060 , 1020 , 980 , 920 , 885 , 865 , 790 et 760 cm^{-1} .

Spectre UV (eau) : $\lambda_{\text{max}} = 198 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20.730$) ; $\lambda_{\text{max}} = 257 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 11.900$) .

Isopropylidène hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine : cristaux jaunes, F = 172° (éthanol) .

Analyse : $\text{C}_9 \text{H}_{10} \text{N}_4 \text{O}$

Calc %	:	C 56,83	H 5,30	N 29,46
Tr	:	57,04	5,33	29,49

Hydrazino-4 carbométhoxy-3 furo [2,3-d] pyridazine 160 .

On chauffe au reflux pendant 30 mn 800 mg (3,75 millimoles) de chloro-4 carbométhoxy-3 furo [2,3-d] pyridazine et 210 mg (4 millimoles) d'hydrate d'hydrazine dans 50 cm^3 de méthanol. On évapore à sec sous vide et recristallise le résidu dans l'éthanol. Cristaux jaunes, F = 227° , p = 0,24 g . Rdt = 30%

Analyse : $\text{C}_8 \text{H}_8 \text{N}_4 \text{O}_3$

Calc %	:	C 46,15	H 3,87	N 26,92
Tr	:	46,37	3,37	27,16

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1730 cm^{-1} ; bande NH à 1645 cm^{-1} ; bandes à 1570 , 1530 , 1330 , 1265 , 1215 , 1150 , 1105 , 1040 , 945 , 920 , 902 , 845 , 805 , 760 et 742 cm^{-1} .

Thioxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 167 .

Une solution de 2 g (12,8 millimoles) de chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine et de 1,05 g (13,8 millimoles) de thiourée dans 50 cm^3 d'éthanol anhydre est chauffée au reflux pendant 1 heure 30 . On évapore à sec et recristallise le résidu dans l'éthanol à 50° . Cristaux jaunes, F = 184° ; solubles dans le méthanol. p = 1,45 g (9,5 millimoles). Rdt = 74 %.

Analyse : $\text{C}_6 \text{H}_4 \text{N}_2 \text{OS}$

Calc %	:	C 47,35	H 2,65	N 18,41	S 21,07
Tr	:	47,36	2,73	18,32	20,84

Spectre IR (nujol) : bande C=S à 1245 cm^{-1} ; bandes à 3150 , 3130 , 3070 , 1595 , 1530 , 1515 , 1315 , 1275 , 1200 , 1137 , 1035 , 985 , 857 , 800 et 755 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 8,31 ppm (proton en 2) , un quadruplet à 7,18 ppm (proton en 3) , un doublet à 8,99 ppm (proton en 7) et un signal à 14,58 ppm (proton en 5) , $J_{H_2-H_3} = 2,10$ Hz . $J_{H_3-H_7} = 0,90$ Hz .

Thioxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 157 .

Elle est obtenue comme le dérivé précédent par chauffage au reflux de la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine et de la thiourée dans l'éthanol absolu. Cristaux jaunes, F = 238° (éthanol) . Rdt = 92 % .

Analyse : $C_8H_4N_2OS$

Tr % : C 47,53 H 2,83 N 18,46 S 21,15

Spectre IR (nujol) : bande C = S à 1245 cm^{-1} ; bandes à 3130 , 3095 , 1592 , 1558 , 1545 , 1505 , 1300 , 1278 , 1200 , 1115 , 1030 , 985 , 925 , 895 , 880 , 860 , 790 , 780 et 740 cm^{-1} .

Spectre UV (eau) : $\lambda_{\text{max}} = 202\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 12.500$) , $\lambda_{\text{max}} = 257\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14.910$) , $\lambda_{\text{max}} = 333\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7.700$) .

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 8,46 ppm (proton en 2) , un doublet à 7,17 ppm (proton en 3) , un singulet à 8,79 ppm (proton en 4) et un signal à 14,34 ppm (proton en 6) ; $J_{H_2H_3} = 2,0$ Hz .

Carbométhoxyméthylthio-4 furo [2,3-d] pyridazine 168 .

2,05 g (19,3 millimoles) de thioglycolate de méthyle et 0,3 g (13 milliat) de sodium sont chauffés au reflux pendant 2 heures dans 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute une solution de 1 g (6,4 millimoles) de chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine dans 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et continue le reflux pendant 5 heures. Après évaporation à sec, on reprend le résidu dans l'eau et extrait au chloroforme. Cristaux jaunes, F = 105° , cristallisables dans l'éther éthylique. p = 1,30 g (5,7 millimoles) . Rdt = 90 % .

Analyse : $C_9H_8N_2O_3S$

Calc % : C 48,20 H 3,60 N 12,49 S 14,30
Tr : 47,93 3,96 12,41 14,42

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1760 cm^{-1} , bandes à 3155 , 3105 , 3090 , 1585 , 1520 , 1305 , 1280 , 1205 , 1170 , 1140 , 1035 , 1000 , 965 , 895 , 800 et 770 cm^{-1} .

Carbométhoxyméthylthio-7 furo [2,3-d] pyridazine 158 .

Elle est obtenue comme le dérivé 168 à partir du thioglycolate de méthyle sodé et de la chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine . Cristaux blancs. F = 90° , (acétone + éther éthylique) .

Analyse : $C_9H_8N_2O_3S$

Tr % : C 48,59 H 3,33 N 12,36 S 14,40

Spectre IR (nujol) : bande CO à 1725 cm^{-1} ; bandes à 3135 , 3110 , 1590 , 1515 , 1425 , 1310 , 1290 , 1230 , 1210 , 1190 , 1170 , 1130 , 1030 , 995 , 880 , 860 , 805 , 765 et 705 cm^{-1} .

Spectre UV (eau) : $\lambda_{\text{max}} = 196\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 16.170$) ; $\lambda_{\text{max}} = 238\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 14.980$) .

Tétrazolo [5,1-f] furo [2,3-d] pyridazine 169 .

On chauffe au reflux pendant 5 heures un mélange de 0,5 g (3,2 millimoles) de chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine et de 0,5 g (7,6 millimoles) d'azoture de sodium dans 20 cm^3 d'éthanol . On essore le précipité, lave à l'eau et recristallise dans le méthanol. Cristaux blancs, $F = 174^\circ$ Litt. (22) , $F = 160^\circ - 165^\circ$, solubles dans l'éthanol . $p = 0,42\text{ g}$ (2,6 millimoles) . Rdt = 80 % .

Analyse : $C_8H_3N_5O$

Calc % : C 44,72 H 1,88 N 43,47

Tr : 44,69 1,91 43,60

Spectre IR (nujol) : bandes à 3160 , 3140 , 3090 , 1910 , 1810 , 1715 , 1645 , 1565 , 1430 , 1285 , 1190 , 1148 , 1125 , 1090 , 1055 , 1015 , 990 , 840 , 820 , 770 , et 710 cm^{-1} .

Spectre de RMN (acétone) : un doublet à 8,56 ppm (proton en 2) , un quadruplet à 7,68 ppm (proton en 3) et un doublet à 9,36 ppm (proton en 9) .

Tétrazolo [1,5-b] furo [2,3-d] pyridazine 159 .

On chauffe au reflux pendant 10 heures un mélange de 1 g (6,4 millimoles) de chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine et de 1 g (15,3 millimoles) d'azoture de sodium dans 50 cm^3 de propanol . On essore, lave le précipité à l'eau et recristallise dans le chloroforme puis dans le méthanol. Cristaux blancs, $F = 147^\circ$, sublimables à 200° sous 0,1 mm . $p = 0,57\text{ g}$ (3,5 millimoles) . Rdt = 55 % .

Analyse : $C_8H_3N_5O$

Tr % : C 44,55 H 1,88 N 43,74

Spectre IR (KBr) : bandes à 3165 , 3150 , 3100 , 1860 , 1760 , 1655 , 1530 , 1480 , 1405 , 1350 , 1297 , 1270 , 1240 , 1192 , 1185 , 1130 , 1110 , 1090 , 1040 , 1010 , 980 , 930 , 890 , 835 , 790 et 760 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 7,50 ppm (proton en 3) , un doublet à 8,61 ppm (proton en 2) et un singulet à 9,38 ppm (proton en 4) . $J_{H_5 - H_6} = 2,04$ Hz .

Oxo-4 dihydro-4,5 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine 113 .

1 g de dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine est chauffé au reflux sous agitation pendant 1 heure dans un mélange de 20 cm³ d'eau et de 1 cm³ de solution aqueuse de soude à 40 % . Après refroidissement, on acidifie, essore le précipité, lave à l'eau et recristallise dans le méthanol. Cristaux blancs, F = 281°, sublimables à 230° sous 0,1 mm. p = 0,65 g . Rdt = 72 % . Le chauffage au reflux de la dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine pendant 30 mn dans l'acide chlorhydrique N fournit le même dérivé et 50 % de la matière première sont récupérés .

Analyse : C₆H₃ClN₂O₂

Calc %	:	C 42,25	H 1,77	N 16,43	Cl 20,79
Tr	:	42,31	1,99	16,38	21,03

Spectre IR (nujol) : bande CO très forte à 1725 cm⁻¹ , bandes à 3165 , 3125 , 3085 , 1655 , 1575 , 1505 , 1195 , 1175 , 1155 , 1088 , 1030 , 985 , 890 , 860 , 800 , 765 et 740 cm⁻¹ .

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 7,22 ppm (proton en 3) , un doublet à 8,30 ppm (proton en 2) , un signal à 13,71 ppm (proton en 5) . $J_{H_2 - H_3} = 2,05$ Hz .

Alcoxy-4 chloro-7 et amino-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazines

Les alcoxy-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazines 170, 171 et 177 résultent du chauffage au reflux dans le méthanol ou l'éthanol de la dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 95 et de la méthyl-2 dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 101 avec le méthylate ou l'éthylate de sodium. Les amino-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazines 172 , 173 , 174 , 178 , 179 et 180 sont obtenues par amination partielle de la dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 95 et de la méthyl-2 dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 101. Effectuée comme il est indiqué pour la N-pyrrolidino-4 furo [2,3-d] pyridazine, la réduction catalytique sous pression et à la température ordinaires des méthyl-2 chloro-7 N-pyrrolidino-4 et N-pipéridino-4 furo [2,3-d] pyridazines fournit les méthyl-2 N-pyrrolidino-4 et N-pipéridino-4 furo [2,3-d] pyridazines 181 et 182 .

Hydrazino-4 chloro-7 furo [2,3-d] pyridazine 175 .

On chauffe au reflux pendant 1 heure, 1 g (5,2 millimoles) de dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine et 0,38 g (7,6 millimoles) d'hydrate d'hydrazine dans 20 cm³ de méthanol . On concentre et recristallise le précipité dans le méthanol. Cristaux blancs ,

F = 260° . p = 0,58 g (3,1 millimoles) . Rdt = 60 %

Analyse : C₈H₅ClN₄O

Calc %	:	C	39,04	H	2,73	N	30,35	Cl	19,21
Tr	:		39,29		2,94		30,23		19,29

Dithioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazine (chlorhydrate de monoisothiouronium) 176 .

Une solution de 1,66 g de dichloro-4,7 furo [2,3-d] pyridazine et de 1,67 g de thiourée dans 20 cm³ d'éthanol absolu est chauffée au reflux pendant 1 heure. Cristaux jaunes, F = 245° (éthanol) .

Analyse : C₇H₇ClN₄OS₂

Calc %	:	C	31,99	H	2,68	N	21,32	S	24,40
Tr	:		32,25		2,53		21,44		24,57

Spectre IR (KBr) : bandes NH₂ fortes à 3350 et 1660 cm⁻¹, bandes C = S à 1240 cm⁻¹, bandes à 3100 , 2865 , 1780 , 1580 , 1500 , 1430 , 1380 , 1305 , 1190 , 1140 , 1095 , 1045 , 955 , 885 , 795 , 750 et 690 cm⁻¹ .

Méthyl-2 dithioxo-4,7 tétrahydro-4,5,6,7 furo [2,3-d] pyridazine (chlorhydrate de monoisothiouronium) 181 .

On opère comme pour le dérivé précédent. Cristaux jaunes. F = 250° (éthanol)..

Analyse : C₈H₉ClN₄OS₂

Calc %	:	C	34,71	H	3,27	N	20,24	S	23,17	Cl	12,81
Tr	:		34,84		3,52		20,45		23,23		12,75

Spectre IR (KBr) : bandes NH₂ fortes à 3340 , 3300 et 1660 cm⁻¹, bande C = S à 1240 cm⁻¹, bandes à 3010 , 2820 , 1785 , 1660 , 1590 , 1570 , 1540 , 1505 , 1430 , 1365 , 1290 , 1205 , 1160 , 1100 , 1040 , 995 , 970 , 940 , 895, 810 , 750 et 690 cm⁻¹ .

5 — HYDRAZINO ET MERCAPTOFUROPYRIDAZINES .

Isopropylidène hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine 183 .

On chauffe au reflux pendant 4 heures, 0,48 g (3,2 millimoles) d'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine et 0,57 g (10 millimoles) d'acétone dans 20 cm³ de méthanol. On concentre jusqu'à cristallisation et recristallise dans l' éthanol . Cristaux jaunes. F = 172°.

Analyse : C₈H₁₀ON₄

Calc %	:	C 56,83	H 5,30	N 29,46
Tr	:	57,04	5,33	29,49

Benzylidène hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine 184 .

On chauffe à reflux pendant 1 heure, 0,5 g (3,3 millimoles) d'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine et 0,39 g (3,6 millimoles) de benzaldéhyde dans 25 cm³ de méthanol. Cristaux jaunes , F = 254° , recristallisables dans l' acétone .

Analyse : C₁₃H₁₀ON₄

Calc %	:	C 65,53	H 4,23	N 23,52
Tr	:	65,29	4,26	23,07

S-Triazolo [2,1-f] furo [2,3-d] pyridazine 185 .

On chauffe au reflux 0,5 g d'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine dans 10 cm³ d'acide formique . Après évaporation à sec sous vide, le résidu est recristallisé dans l' acétone. Aiguilles blanches, F = 200° , solubles dans l' éthanol. p = 0,48 g . Rdt = 90%.

Analyse : C₇H₄N₄O

Calc %	:	C 52,50	H 2,52	N 34,99
Tr	:	52,14	2,26	35,18

Spectre IR (nujol) : bandes à 3165 , 3135 , 3115 , 1675 , 1635 , 1555, 1495 , 1320 , 1270 , 1195 , 1150 , 1130 , 1030 , 950 , 900 , 850 , 795 et 760 cm⁻¹ .

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 8,50 ppm (proton en 2) , un quadruplet à 7,57 ppm (proton en 3) , un doublet à 9,19 ppm (proton en 9) et un singulet à 9,60 ppm (proton en 6) . J_{H₂H₃} = 2,00 Hz . J_{H₃H₉} = 0,80 Hz .

Méthyl-6 s-triazolo [2,1-f] furo [2,3-d] pyridazine 186 .

500 mg d'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine sont chauffés au reflux pendant 2 heures dans 10 cm³ d'acide acétique. Après évaporation à sec sous vide, le résidu est re-

cristallisé dans l'acétone puis dans l'eau. Cristaux blancs, $F = 256^{\circ}$, solubles dans l'éthanol, $p = 0,5$ g. Rdt = 86 %.

Analyse : $C_8H_6N_4O$

Calc %	:	C 55,17	H 3,47	N 32,17
Tr	:	55,35	3,61	32,14

Spectre IR (nujol) : bandes à 3130, 3085, 1870, 1830, 1730, 1635, 1555, 1540, 1520, 1490, 1270, 1250, 1190, 1160, 1090, 1045, 1030, 990, 940, 895, 850, 820, 755 et 725 cm^{-1} .

Spectre de RMN (DMSO) : un doublet à 8,49 ppm (proton en 2), un quadruplet à 7,75 ppm (proton en 3), un doublet à 9,17 ppm (proton en 9) et un singulet à 2,72 ppm (protons méthyliques). $J_{H_2H_3} = 2\text{ Hz}$. $J_{H_8H_9} = 0,75\text{ Hz}$.

s-triazolo [1,2-*b*] furo [2,3-*d*] pyridazine 187.

Une solution de 1,66 g de chloro-7 furo [2,3-*d*] pyridazine et de 5,5 g d'hydrate d'hydrazine dans 50 cm^3 de méthanol est chauffée au reflux pendant 5 heures. Après évaporation du solvant sous vide, on essore et recristallise dans l'éthanol. L'analyse du produit obtenu, cristaux blancs, $F = 152^{\circ}$ correspond à la composition centésimale $(C_2H_4N_2O)_n$ (Tr % : C 33,53 H 5,07 N 38,88). Les eaux mères sont évaporées à sec et le résidu est chauffé au reflux pendant 30 mn dans 10 cm^3 d'acide formique. On évapore à sec et recristallise le résidu dans le méthanol. Cristaux blancs, $F = 238^{\circ}$.

Analyse : $C_7H_4N_4O$

Calc %	:	C 52,50	H 2,52	N 34,99
Tr	:	52,35	2,60	35,16

Spectre IR (nujol) : bandes à 3150, 3130, 3115, 1765, 1650, 1530, 1415, 1330, 1250, 1180, 1105, 1010, 942, 890, 842, 775, 740 et 678 cm^{-1} .

Méthyl-7 *s*-triazolo [1,2-*b*] furo [2,3-*d*] pyridazine 188.

L'hydrazine-7 furo [2,3-*d*] pyridazine brute est obtenue comme dans le cas du dérivé précédent à partir de 1,66 g de chloro-7 furo [2,3-*d*] pyridazine et de 5,5 g d'hydrate d'hydrazine. On la chauffe au reflux pendant 1 heure dans 25 cm^3 d'acide acétique. On évapore à sec sous vide et recristallise le résidu dans l'eau. Cristaux blancs, $F = 264^{\circ}$.

Analyse : $C_8H_6N_4O$

Calc %	:	C 55,17	H 3,47	N 32,17
Tr	:	55,14	3,64	32,31

Spectre IR (nujol) : bandes à 3145, 3110, 1780, 1680, 1655, 1590, 1550, 1525, 1415, 1345, 1270, 1250, 1195, 1130, 1120, 1105, 1020,

1000 „ 995 „ 940 „ 890 „ 850 „ 800 „ 750 et 720 cm^{-1} .

Tétrazolo [5,1-f] furo [2,3-d] pyridazine 169 . 2ème méthode

Une solution de 0,35 g (5 millimoles) de nitrite de sodium dans 4 cm^3 d'eau est ajoutée à une suspension de 0,75 g (5 millimoles) d'hydrazino-4 furo [2,3-d] pyridazine dans 10 cm^3 d'acide acétique 2 N. Après 10 mn d'agitation à la température ambiante, on essore et recristallise dans l'éthanol. Produit identique à celui obtenu à partir de la chloro-4 furo [2,3-d] pyridazine et de l'azoture de sodium.

Benzylmercapto-4 furo [2,3-d] pyridazine 189 .

On chauffe à reflux pendant 6 heures, dans 25 cm^3 d'éthanol anhydre 1 g (6,6 millimoles) du dérivé 167, 0,184 g (8 milliat.) de sodium et 0,925 g (7,3 millimoles) de chlorure de benzyle. On évapore à sec, reprend par 20 cm^3 d'eau et extrait au chloroforme. Cristaux blancs, F = 115°, recristallisables dans l'éther, p = 0,6 g (2,4 millimoles). Rdt = 36 %.

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}$

Calc %	:	C 64,46	H 4,16	S 13,21	N 11,57
Tr	:	64,55	4,26	13,40	11,67

Benzylmercapto-7 furo [2,3-d] pyridazine 197 .

Elle est obtenue comme le composé précédent à partir du dérivé 157. Cristaux jaunes, F = 80° (éther-hexane).

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}$

Tr %	:	C 64,32	H 4,32	S 13,31	N 11,71
------	---	---------	--------	---------	---------

Cyanométhylmercapto-4 furo [2,3-d] pyridazine 190 .

On chauffe pendant 30 mn, au reflux dans 40 cm^3 de benzène, 0,8 g (5,2 millimoles) du dérivé 167, 5 cm^3 de triéthylamine et 5 cm^3 de chloracétonitrile. On concentre jusqu'à cristallisation. Cristaux blancs, F = 171°, recristallisables dans le benzène, p = 0,85 g (4,4 millimoles). Rdt = 84 %.

Analyse : $\text{C}_8\text{H}_5\text{ON}_3\text{S}$

Calc %	:	C 50,26	H 2,64	N 21,99	S 16,74
Tr	:	50,11	2,64	21,84	16,63

Cyanométhylmercapto-7 furo [2,3-d] pyridazine 198 .

Elle est obtenue comme le dérivé 190 à partir de la thioxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine. Cristaux blancs, F = 120°, recristallisables dans l'acétone.

Analyse : $C_8H_5ON_3S$

Tr % : C 50,17 H 2,75 N 21,68 S 16,84

β -cyano éthyl-5 thioxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 191.

On chauffe pendant 5 heures au reflux, 1 g du dérivé 167 avec 20 cm³ d'acrylonitrile et 1 g de triton B dans 100 cm³ d'éthanol. Cristaux blancs, F = 129°, sublimables à 120° sous 0,1 mm.p = 0,75 g.

Analyse : $C_9H_7N_3OS$

Calc % : C 52,68 H 3,44 N 20,48 S 15,60
Tr : 52,64 3,65 20,23 15,67

β -cyano éthyl-6 thioxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 199.

Elle est obtenue à partir du composé 157, selon la technique décrite pour le dérivé 191. Cristaux blancs, F = 137° (acétone).

Analyse : $C_9H_7N_3OS$

Tr % : C 52,74 H 3,15 N 20,73 S 15,80

Carboxyméthylmercapto-4 furo [2,3-d] pyridazine 192.

On chauffe au reflux pendant 2 heures, 1 g (6,6 millimoles) de dérivé 167 avec 0,69 g (7,3 millimoles) d'acide monochloroacétique dans 20 cm³ d'une solution aqueuse de soude. Après acidification, on obtient des cristaux blancs. F = 262°, recristallisables dans le méthanol. p = 0,993 g (4,7 millimoles). Rdt = 70 %.

Analyse : $C_8H_6O_3N_2S$

Calc % : C 45,72 H 2,88 N 13,33 S 15,22
Tr : 45,84 3,07 13,15 15,42

Carboxyméthylmercapto-7 furo [2,3-d] pyridazine 200.

Elle est obtenue à partir du dérivé 157 selon la technique utilisée pour son isomère 192. Cristaux blancs, F = 240°.

Analyse : $C_8H_6O_3N_2S$

Tr % : C 45,67 H 2,98 N 13,12 S 15,09

Méthylmercapto-4 furo [2,3-d] pyridazine 193 et

Méthyl-5 thioxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 194.

On chauffe au reflux pendant 1 heure, 0,5 g (3,2 millimoles) du dérivé 167

avec 0,76 (3,5 milliat.) de Na dans 60 cm³ d'éthanol. On ajoute ensuite 0,32 g de sulfate de diméthyle et on chauffe 18 heures au reflux ; on concentre, reprend par 20 cm³ d'eau et extrait à l'éther. Cristaux blancs, p = 0,18 g (1,08 millimoles). Rdt = 33%.

Le spectre de RMN indique un mélange de 30 % de dérivé 194 pour 70 % de dérivé 193.

Analyse : C₇H₆ON₂S

Calc %	:	C 50,60	H 3,64	N 16,86	S 19,26
Tr	:	50,80	3,66	16,73	19,40

Méthylmercapto-7 furo [2,3-d] pyridazine 201 et

Méthyl-6 thioxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 202.

Le mélange est obtenu suivant la même technique que pour les composés précédents. Cristaux blancs, p = 1 g. La chromatographie sur colonne avec 30 g d'alumine et le mélange éther-benzène comme éluant, conduit à :

— 0,06 g du dérivé 202, F = 175°.

Analyse : C₇H₆ON₂S

Tr %	:	C 50,48	H 3,46	N 16,60	S 19,10.
------	---	---------	--------	---------	----------

— 0,197 g du dérivé 201, F = 120°.

Analyse : C₇H₆ON₂S

Tr %	:	C 50,69	H 3,70	N 16,78	S 19,36
------	---	---------	--------	---------	---------

Ethylmercapto-4 furo [2,3-d] pyridazine 195 et

Ethyl-5 thioxo-4 dihydro-4,5 furo [2,3-d] pyridazine 196.

Le mélange des deux isomères est obtenu par chauffage au reflux pendant 18 heures, dans 100 cm³ d'éthanol, de 1 g (6,6 millimoles) du dérivé 167 avec 0,16 g de Na et 1,1 g de sulfate d'éthyle. Cristaux blancs, sublimables à 80° sous 0,1 mm. p = 0,64 g (3,5 millimoles). Rdt = 53%.

Analyse : C₈H₈ON₂S

Calc %	:	C 53,33	H 4,48	N 15,55	S 17,76
Tr	:	53,51	4,49	15,45	17,99

Ethylmercapto-7 furo [2,3-d] pyridazine 203 et

Ethyl-6 thioxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 204.

Le mélange des deux isomères est obtenu suivant la technique utilisée pour les composés 195 et 196.

Cristaux blancs, sublimables à 120° sous 0,5 mm. p = 0,71 g (4 millimoles).
Rdt = 66 %.

Analyse : $C_8H_8ON_2S$

Tr % : C 53,53 H 4,65 N 15,44 S 17,89

6 — HYDROGENATION DES FUROPYRIDAZINES..

Dioxo-1,4 hexahydro-1, 2, 3, 4, 5, 7 furo [3,4-d] pyridazine 205.

On hydrogène à température et pression ordinaires en présence de 1 g de charbon palladié à 5 %, 2 g de dioxo-1,4 tétrahydro-1,2,3,4 furo [3,4-d] pyridazine dans 100 cm³ d'acide acétique. Après évaporation à sec, on obtient 1,9 g du composé 205. F = 312°, recristallisable dans l'éthanol. Rdt = 94 %.

Analyse : $C_6H_6O_3N_2$

Calc % : C 46,76 H 3,92 N 18,18

Tr : 46,99 4,10 18,04

Spectre de RMN (DMSO) : un signal à 4,98 ppm (protons en 5 et en 7).

Spectre IR (KBr) : bandes à 3195, 1665, 1575, 1440, 1395, 1365, 1320, 1270, 1245, 1195, 1075, 995, 900 et 720 cm⁻¹.

Dichloro-1,4 dihydro-5,7 furo [3,4-d] pyridazine 206.

On chauffe au reflux pendant 1 heure, 0,50 g de dioxo-1,4 hexahydro-1,2,3,4, 5,7 furo [3,4-d] pyridazine avec 10 cm³ d'oxychlorure de phosphore et 2 cm³ de pyridine. On évapore à sec, hydrolyse et extrait au chloroforme. Après évaporation du solvant, on obtient 0,40 g du composé 206, sublimable à 110° sous 0,5 mm. F = 94-95°. Rdt = 64 %.

Analyse : $C_6H_4N_2OCl_2$

Calc % : C 37,72 H 2,11 N 14,66 Cl 37,12

Tr : 37,93 2,21 14,51 37,07

Spectre de RMN (CDCl₃) : 1 signal à 5,29 ppm (protons en 5 et 7).

Chloro-1 oxo-4 tétrahydro-3,4,5,7 furo [3,4-d] pyridazine 207.

On chauffe à 100° pendant une demi-heure, 0,5 g de dichloro-1,4 dihydro-5,7 furo [3,4-d] pyridazine avec 20 cm³ d'une solution aqueuse de soude, on concentre presque à sec. On acidifie par une solution d'acide chlorhydrique, un précipité blanc se forme, on l'essore. p = 0,44 g, F = 201°, sublimable à 200° sous 0,5 mm. Rdt = 97 %.

Analyse : $C_6H_5N_2O_2Cl$

Calc %	:	C 41,75	H 2,92	N 16,23	Cl 20,54
Tr	:	41,94	2,63	16,02	20,52

Spectre de RMN ($CDCl_3$) : protons en 5 et en 7 = massif centré sur 5,23 ppm.

Oxo-4 tétrahydro-3,4,5,7 furo [3,4-d] pyridazine 207 .

1ère méthode . On hydrogène à température ordinaire sous une pression d'hydrogène de 25 kg , 0,5 g de chloro-1 oxo-4 dihydro-3,4 furo [3,4-d] pyridazine dans 100 cm³ de méthanol en présence de charbon palladié à 5 % . On évapore à sec . Cristaux blancs, F = 197° sublimables à 160° sous 0,1 mm.

Analyse : $C_6H_6N_2O_2$

Calc %	:	C 52,17	H 4,30	N 20,39	O 23,31
Tr	:	52,17	4,38	20,28	23,17

Spectre de RMN (DMSO) : protons en 5 et 7 = massif centré sur 5,02 ppm ; proton diazinique = singulet à 8,1 ppm .

2ème méthode . On hydrogène à température et pression ordinaires, 0,7 g de chloro-1 oxo-4 tétrahydro-3,4,5,7 furo [3,4-d] pyridazine dans 50 cm³ d'éthanol en présence de 0,2 g de charbon palladié à 10 % . On évapore à sec . Cristaux blancs ayant le même point de fusion et le même spectre IR que le composé obtenu par la première méthode .

7 - AMINO ET HYDRAZINO FUROPYRIDAZINES ..

Hydrazidine de l'acide cyano-3 furanne carboxylique-2 215 .

On chauffe au reflux pendant 2 heures, 1,2 g (10 millimoles) de dicyano-2,3 furanne avec 1,5 cm³ d'hydrate d'hydrazine dans 5 cm³ d'éthanol . On concentre à sec, reprend par l'eau, acidifie et extrait au chloroforme . On alcalinise et essore les cristaux formés . Cristaux blancs , F = 94° , recristallisables dans le méthanol. p = 0,90 g (5,3 millimoles) . Rdt = 53 % .

Analyse : $C_6H_6N_4O$, H_2O

Calc %	:	C 42,85	H 4,80	N 33,62
Tr	:	42,52	5,17	33,30

Spectre de RMN (DMSO) : H_4 = 6,96 ppm (doublet) ; H_5 = 7,82 ppm (doublet) , NH_2 = 5,70 ppm (massif) .

Spectre IR (nujol) : bandes à 3570 , 3420 , 3125 , 2230 , 1655 , 1210 , 1138 , 1080 , 1020 , 890 , 770 et 720 cm⁻¹ .

Dérivé benzoylé 216 .

Cristaux blancs, $F = 272^{\circ}$ (DMF + eau) .

Analyse : $C_{13}H_{10}N_4O_2$

Calc %	:	C 61,41	H 3,96	N 22,04
Tr	:	61,53	4,00	22,24

Diamino-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 217 .

1ère méthode . On chauffe au reflux pendant 2 heures dans le xylène, 2,5 g (14,8 millimoles) du dérivé 215 . On essore, reprend dans l'eau chlorhydrique, puis alcalinise. Cristaux blancs, recristallisables dans le méthanol, $F = 220^{\circ}$, $p = 2,8$ g (13,5 millimoles) . Rdt = 91 % .

Analyse : $C_6H_6N_4O$, H_2O

Calc %	:	C 42,85	H 4,80	N 33,32	O 19,03
Tr	:	42,93	4,88	33,53	19,04

2ème méthode . On chauffe le composé 215 au reflux pendant 7 heures dans le méthanol en présence d'hydrazine. Cristaux dont le point de fusion et le spectre IR sont identiques à ceux obtenus par la méthode précédente .

3ème méthode . On chauffe à 100° pendant 2 heures, le composé 215 avec 10 cm^3 d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % . Les cristaux formés sont identiques (IR et point de fusion), à ceux obtenus par les méthodes précédentes .

Spectre de RMN (DMSO) : $H_2 = 8,01$ ppm (doublet), $H_3 = 7,03$ ppm (doublet), $NH_2 = 5,71$ et $5,88$ ppm (massifs) .

Spectre IR (nujol) : bandes à 3485, 3350, 3150, 1680, 1585, 1520, 1240, 1125, 895, 835, 780 et 758 cm^{-1} .

Dérivé diacétylé 218 .

Cristaux blancs (méthanol) . $F > 300^{\circ}$.

Analyse : $C_{10}H_{10}N_4O_3$

Calc %	:	C 51,28	H 4,30	N 23,92	O 20,49
Tr	:	51,52	4,25	23,77	20,49

Chlorhydrate de la diamino-4,7 furo [2,3-d] pyridazine 219 .

On dissout 0,8 g du composé 215 à chaud dans 20 cm^3 d'éthanol absolu et on fait passer un courant de HCl gazeux . On laisse reposer 12 heures et on essore les cristaux

formés . Cristaux blancs, $F = 285^{\circ}$, recristallisables dans l'éthanol .

Analyse : $C_8H_7N_4OCl$

Calc %	:	C 38,61	H 3,78	N 30,02	Cl 18,99
Tr	:	38,58	3,91	29,82	18,93

Le composé **219** agité à froid dans une solution aqueuse de soude 2 N conduit à un composé dont le spectre IR et le point de fusion sont identiques à ceux de la diamino-4,7 furo [2,3-d] pyridazine **217** .

Carboxamido-2 cyano-3 furanne 224 .

1ère méthode . 1 g de carbéthoxy-2 cyano-3 furanne est dissout dans 50 cm³ d'éthanol saturé d'ammoniac. On laisse en contact pendant 48 heures, puis on évapore à sec. Cristaux blancs ; $F = 205^{\circ}$, sublimables à 150° sous 0,1 mm.

Analyse : $C_6H_4O_2N_2$

Calc %	:	C 52,94	H 2,96	N 20,58
Tr	:	52,90	3,01	20,69

2ème méthode . On chauffe à 100° pendant 1 heure , 0,200 g de dicyano-2,3 furanne dans 10 cm³ de solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 % . On évapore à sec . Cristaux identiques (IR et point de fusion) à ceux obtenus par la première méthode .

Hydrazide de l'acide cyano-3 furanne carboxylique-2 220 .

On laisse en contact pendant 2 heures à la température ambiante , 1 g de carbéthoxy-2 cyano-3 furanne et 1 g d'hydrate d'hydrazine dans 50 cm³ d'éthanol . On essore le précipité formé . $p = 0,30$ g . Cristaux blancs (éthanol) . $F = 196^{\circ}$.

Analyse : $C_6H_5N_3O_2$

Calc %	:	C 47,68	H 3,34	N 27,89	O 21,18
Tr	:	47,80	3,41	27,97	21,30

Spectre IR (KBr) : bandes à 3300 , 3150 , 3130 , 2255 , 1675 , 1620 , 1555 , 1495 , 1330 , 1220 , 1160 , 990 , 860 et 795 cm⁻¹ .

Hydrazide-2 hydrazidine-3 de l'acide furanne dicarboxylique-2,3 221 .

Dans la réaction précédente, on évapore les eaux mères à sec et on obtient 0,31 g de cristaux blancs, $F = 200^{\circ}$ (méthanol) .

Analyse : $C_8H_9N_5O_2$

Calc %	:	C 39,34	H 4,95	N 38,24	O 17,47
Tr	:	39,41	4,94	38,39	17,64

Spectre IR (KBr) : bandes à 3410 , 330 , 3300 , 3160 , 1640 , 1600 , 1565 , 1500 , 1310 , 1190 , 1120 , 1025 , 920 , 890 , 860 , 790 et 705 cm^{-1}

Hydrazino-4 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 223 .

1ère méthode . On chauffe au reflux pendant 1 heure, 1 g de carbéthoxy-2 cyano-3 furanne avec 1 g d'hydrate d'hydrazine dans 30 cm^3 d'éthanol. Après refroidissement , on essore les cristaux formés, p = 0,55 g , F = 295° , recristallisables dans la DMF.

Analyse : $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2$

Calc %	:	C 43,37	H 3,64	N 33,73
Tr	:	43,65	3,74	33,54

Spectre IR (nujol) : bandes à 3325 , 3295 , 3200 , 1690 , 1635 , 1580 , 1390 , 1230 , 1050 , 1000 , 895 et 790 cm^{-1} .

2ème méthode . On chauffe au reflux pendant 5 heures, 1 g du composé 220 dans 30 cm^3 d'éthanol avec 1 g d'hydrazine . On évapore à sec. Le résidu est recristallisé dans le méthanol, puis dans la DMF . Le produit présente un point de fusion et un spectre IR identiques à ceux du composé obtenu avec la première méthode .

Amino-4 oxo-7 dihydro-6,7 furo [2,3-d] pyridazine 222 .

On chauffe pendant 2 heures à 100° , 1 g de carbéthoxy-2 cyano-3 furanne avec 8 g d'hydrazine. On concentre à sec, et reprend dans l' éthanol . Cristaux blancs, sublimables à 250° sous 0,1 mm , F = 272° .

Analyse : $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_3$

Calc %	:	C 47,68	H 3,34	N 27,81
Tr	:	47,63	3,49	28,02

Spectre IR (KBr) : bandes à 3420 , 3330 , 3200 , 1680 , 1645 , 1590 , 1580 , 1460 , 1350 , 1230 , 1075 , 1020 , 895 et 795 cm^{-1} .

CONCLUSION

Ce travail nous a permis de synthétiser et d'étudier les furo [2,3-d] et [3,4-d] pyridazines et quelques-uns de leurs dérivés.

Pour obtenir ces composés, nous avons préparé des furannes orthodicarboxylés. Parmi les méthodes que nous avons utilisées, celle basée sur l'emploi d'organolithiens a été la plus intéressante car elle a conduit par interconversion halogène-métal ou par métallation à de nombreux dérivés dicarboxylés furanniques en 2,3 ou en 3,4.

Une étude préliminaire en RMN des composés disubstitués furanniques a permis :

- d'examiner les déplacements chimiques des protons furanniques en fonction de la nature des substituants ;
- d'examiner les constantes de couplages entre protons du cycle, ainsi que les couplages avec des groupements juxta-nucléaires ;
- de proposer des conformations pour quelques dérivés dicarboxylés.

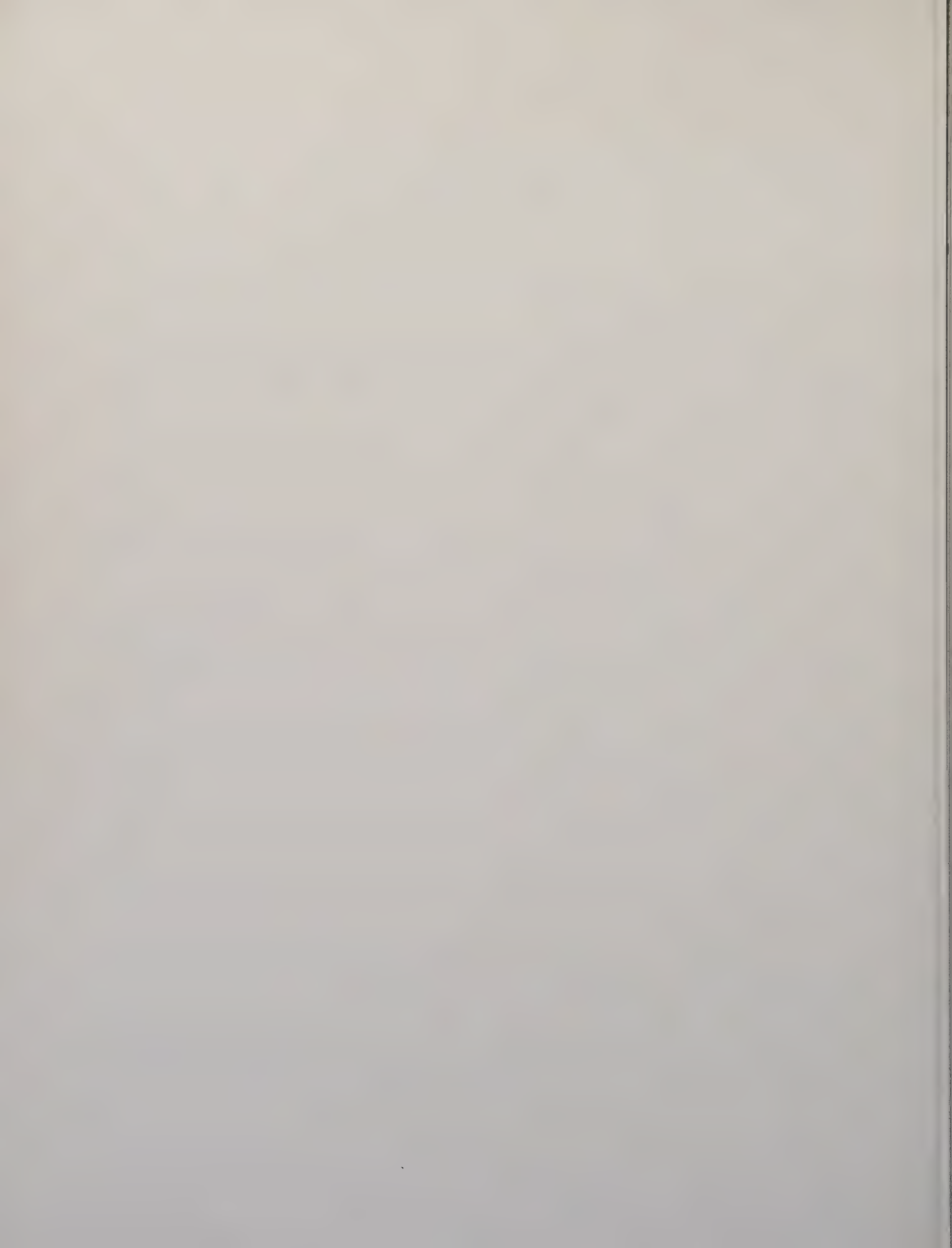
Par condensation des dérivés orthodicarboxylés furanniques avec l'hydrogène nous avons préparé les deux hétérocycles fondamentaux ainsi que des oxodihydrofuropyridazines.

L'application de la spectroscopie IR, UV et de RMN a permis :

- d'étudier la différence d'aromaticité entre les 2 hétérocycles fondamentaux ;
- d'attribuer les signaux et les couplages des protons des spectres de RMN des furopyridazines ;
- d'étudier les déplacements chimiques des protons de furopyridazines substituées ;
- d'étudier la tautomérie lactame-lactime des oxodihydrofuropyridazines et d'établir la structure de leurs dérivés de substitution.

La préparation puis l'attaque d'halogénofuropyridazines a conduit à de nombreux dérivés de substitution et en particulier à des hydrazinofuropyridazines et à des thioxodihydrofuropyridazines dont la réactivité a été étudiée.

Enfin, la synthèse directe d'amino- et d'hydrazinofuropyridazines par condensation directe entre l'hydrogène et le dicyano-2,3 furanne, ou le carbéthoxy-2 cyano-3 furanne a été effectuée et des mécanismes ont été proposés pour chaque cyclisation.



BIBLIOGRAPHIE

- 1 - B. ROQUES , Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris 1968 .
- 2 - M. ROBBA , B. ROQUES , Y. LE GUEN , Bull. Soc. Chim., 1967, 2495.
- 3 - M. ROBBA , B. ROQUES , Y. LE GUEN , Bull. Soc. Chim., 1967, 4220 .
- 4 - Y. LE GUEN , Thèse de Doctorat d'Université , Paris 1968 .
- 5 - M. ROBBA , Y. LE GUEN , C.R. Acad. Sci., 1966 , 263 , 1385 .
- 6 - T. KURAISHI , Chem. Pharm. Bull., 1958 , 6 , 641 .
- 7 - L. ERICHOMOVITCH , F.L. CHUBB , Canad. J. Chem., 1966 , 44 , 2095 .
- 8 - G. DESIMONI , P. VITA FINZI , Tetrahedron , 1967 , 23 , 681 .
- 9 - D.L. ALDOUS , R.N. CASTLE , J. Heterocyclic Chem., 1965 , 2 , 321 .
- 10 - M. MALM , R.N. CASTLE , J. Heterocyclic Chem., 1964 , 1 , 182 .
- 11 - G.A. GERHARDT , D.L. ALDOUS , R.N. CASTLE , J. Heterocyclic Chem. 1965, 2, 247.
- 12 - J.P. MARQUET , J. ANDRE LOUISFERT, E. BISAGNI, C.R. Acad. Sci., 1967, 265
série C , 1271 .
- 13 - H.L. YALE , K. LOSEE , J. MARTINS , M. HOLSING , F.M. PERRY , J. BERNSTEIN ,
J. Am. Chem. Soc., 1933 , 75 , 953 .
- 14 - Y. NITTA , I. MATSUURA , Brevet Japonais, n° 26978/64 .
- 15 - G. QUEGUINER , P. PASTOUR , C.R. Acad. Sci., 1966 , 262 , 1335 .
- 16 - S. KAKIMOTO , S. TONOOKA , Bull. Chem Soc. Jap., 1967 , 40 , 153 .
- 17 - B. STANOVNIK , A. KRBAVIC , M. TISLER , J. Org. Chem., 1967 , 32 , 1139 .
- 18 - N.R. PATEL , R.N. CASTLE , J. Heterocyclic Chem., 1966 , 3 , 512 .
- 19 - M. ROBBA , M.C. ZALUSKI ; Bull. Soc. Chim., 1968 , 4959 .
- 20 - M. ROBBA , M.C. ZALUSKI , B. ROQUES , M. BONHOMME , Bull. Soc. Chim. à paraître.
- 21 - R.G. JONES , J. Am. Chem. Soc., 1956 , 78 , 162 .
- 22 - J.P. MARQUET , E. BISAGNI , J. ANDRE LOUISFERT, C.R. Acad. Sci., 1967, 265 ,
série C , 1175 .
- 23 - G. LE GUILLIANTON , A. DAVER , C.R. Acad. Sci., 1969 , 268 , série C , 643 .
- 24 - H.B. HILL , C.R. SANGER , Ann. Chem. 1886 , 232 , 42 .
- 25 - H. GILMAN , R.J. VANDERWAL , J. Am. Chem. Soc., 1935 , 57 , 1146 .
- 26 - R.J. VANDERWAL , Iowa State Coll. J. Sci., 1936 , 11 , 128 .
- 27 - H. GILMAN , G.F. WRIGHT , Chem. Rev. II , 1942 , 353 .
- 28 - A.F. SHEPARD , N.R. WINSLOW , J.R. JONHSON , J. Am. Chem. Soc., 1930, 52 , 2083 .
- 29 - L.M. NAZAROVA , YA. K. SYRKINE , J. Gen. Chem. URSS, 1949 , 19 , 759 .
- 30 - JA. L. GOLDFARB , L.D. TARASOVA , Izvest. Akad. Nauk, SSSR, Ser. Chim., 1965,
1079 .

- 31 - H. GILMAN , G.F. WRIGHT , J. Am. Chem. Soc., 1933 , 55 , 3302 .
- 32 - S. GRONOWITZ , G. SORLIN , Acta Chem. Scand., 1961 , 15 , 1419 .
- 33 - S. GRONOWITZ , G. SORLIN , Ark. Kemi. 1962 , 19 , 515 .
- 34 - R. CIUSA , G. GRILLO , Gazz. Chim. Ital., 1927 , 57 , 323 .
- 35 - R. CIUSA , F. BELLINO , Gazz. Chim. Ital., 1935 , 65 , 461 .
- 36 - E.C. KORNELD , R.G. JONES , J. Org. Chem., 1954 , 19 , 1671 .
- 37 - R.G. JONES , J. Am. Chem. Soc., 1955 , 77 , 4069 .
- 38 - D.M. BURNES , Organic Syntheses, 1959 , 39 , 49 .
- 39 - H. GILMAN , R.R. BURTNER , J. Am. Chem. Soc., 1933 , 55 , 2903 .
- 40 - K. ALDER , H.F. RICKERT , Ber. 1937 , 70 , 1354 .
- 41 - A.P. DUNLOP , F.N. PETERS , "The Furans".. Reinhold, New York, 1953 .
- 42 - M.P. CAVA , C.L. WILSON , C.J. WILHAMS Jr. J. Am. Chem. Soc., 1956 , 78 , 2303 .
- 43 - J.A. NORTON , Chem. Rev., 1942 , 31 , 319 .
- 44 - L. MAVOUNGOU GOMES , Bull. Soc. Chim., 1967 , 1753 .
- 45 - L. MAVOUNGOU GOMES , C.R. Acad. Sc. Paris, 1967 , 265 , série C, 677 .
- 46 - S. TROFIMENKO , J. Org. Chem., 1964 , 29 , 3046 .
- 47 - C.D. WEISS , J. Org. Chem., 1962 , 27 , 3514 .
- 48 - V. GRIGNARD , C.R. Acad. Sci., 1934 , 198 , 625 .
- 49 - W. STEINKOPF , H. JACOB , H. PENZ , Ann., 1934 , 512 , 136 .
- 50 - S. GRONOWITZ , Ark. Kemi., 1954 , 7 , 267 .
- 51 - S. GRONOWITZ , Ark. Kemi., 1958 , 12 , 115 .
- 52 - K. ZIEGLER , K. SCHNEIDER , J. SCHNEIDER , Angew. Chem., 1955 , 67 , 425 .
- 53 - A.E.G. MILLER , J.W. BISS , L.H. SCHWARTZMAN , J. Org. Chem., 1959 , 24 , 627 .
- 54 - W.F. COOPER , W.H. NUTTALL , Proc. Chem. Soc., 28 , 139 ; J. Chem. Soc., 1912 ,
101 , 1074 .
- 55 - K.Y. NOVITSKII , V.P. VOLKOV , YU. K. YURJEV , Zhut. Obshchei Khim. 1961 , 31 ,
538 .
- 56 - P. PASTOUR , C. PLANTARD , C.R. Acad. Sc., 1966 , 262 , série C , 1539 .
- 57 - P.A. YODER , B. TOLLENS , Ber. , 1901 , 34 , 3453 .
- 58 - R.G. JONES , J. Org. Chem., 1960 , 25 , 956 .
- 59 - H. GILMAN , H.E. MALLORY , G.F. WRIGHT , J. Am. Chem. Soc., 1932 , 54 , 733 .
- 60 - V. RAMANATHAN , R. LEVINE , J. Org. Chem., 1962 , 27 , 1216 .
- 61 - S.V. SUNTHANKAR , H. GILMAN , J. Org. Chem., 1951 , 16 , 8 .
- 62 - E. CAMPAIGNE , B.F. TULLAR , Organic Syntheses, 1953 , 33 , 96 .
- 63 - Y. ASAHINA et Coll. , Acta Phytochim. , 1924 , 2 , 1 .
- 64 - S. OAE , N. FURUKAWA , T. WARANABE , Y. OTSUJI et M. HAMADA , Bull. Chem,
Soc. Jap. 1965 , 38 , 1247 .
- 65 - E. BENARY , Ber. 1911 , 44 , 493 .
- 66 - H. GILMAN et R.R. BURTNER , Iowa State Coll. J. Sci. 1931 , 5 , 189 .
- 67 - R.J. ABRAHAM et H.J. BERNSTEIN , Can. J. Chem. 1959 , 37 , 1056 .
- 68 - R.J. ABRAHAM et H.J. BERNSTEIN , Can. J. Chem. 1961 , 39 , 905 .

- 69 - J.A. POPLE , H.J. BERNSTEIN et W.G. SCHNEIDER, Can. J. Chem. 1957, 35, 1487.
- 70 - E.J. COREY , G. SLOMP , S. DEV , S. TOBIGANA ET E.R. GLAZIER , J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1204 .
- 71 - S. GRONOWITZ , G. SORLIN , B. GESTBLOM et R.A. HOFFMAN, Ark. Kemi, 1962, 19, 483.
- 72 - Y. PASCAL , J.P. MORIZUR et J. WIEMANN , Bull. Soc. Chim. 1965, p. 2211.
- 73 - J.P. MORIZUR et Y. PASCAL , Bull. Soc. Chim. 1966, p. 2296 .
- 74 - J.B. LEANE et R.E. RICHARDS , Trans. Faraday Soc. 1959, 55, 518.
- 75 - S. GRONOWITZ et R.A. HOFFMAN , Acta Chem. Scand. 1959, 13, 1687.
- 76 - J.A. ELVIDGE et R.G. FOSTER , J. Chem. Soc. 1963, 590.
- 77 - J.A. ELVIDGE et R.G. FOSTER , J. Chem. Soc. 1964, 981 .
- 78 - G.J. KARABATSOS et F.M. VANE , J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 3386.
- 79 - K.I. DAHLQUIST et S. FORSEN , J. Phys. Chem. 1965, 69, 1760 et 5062.
- 80 - L.M. JACKMANN , "Applications of N.M.R. Spectroscopy in organic chemistry". - Pergamon Press Inc. Oxford, 1959, 20, 261 .
- 81 - B. ROQUES , S. COMBRISSE , C. RICHE et C. PASCARD-BILLY, Tetrahedron, (à paraître).
- 82 - C. RICHE , D.E.S. de Sciences, 1969. Faculté des Sciences, Paris.
- 83 - R.A. PETHRICK et E. WYN-JONES , J. Chem. Soc. (A) 1969, 713.
- 84 - H. LUMBROSO, D.M. BERTIN , M. ROBBA et B. ROQUES , C.R. Acad. Sci. 1966, 262, série C, 36 .
- 85 - B. ROQUES et M. ROBBA , Bull. Soc. Chim. 1969, 4032.
- 86 - D.T. CLARK , Tetrahedron Letters, 1967, 52, 5257.
- 87 - A. ALBERT , Heterocyclic chemistry (university of London) The Athlone Press., p. 50.
- 88 - L. LOMME et Y. LEPAGE , Bull. Soc. Chim. 1969, p. 4183.
- 89 - J.A. ELVIDGE et P.D. RALPH , J. Chem. Soc. 1966 (B), p. 249.
- 90 - S. GRONOWITZ et Y. NAMTVEDT , Acta Chem. Scand. 1967, 21, 2151.
- 91 - A. ALBERT , Heterocyclic chemistry (university of London) The Athlone Press. p. 56 à 60.
- 92 - J.A. ELVISGE et L.M. JACKMAN , J. Chem. Soc. 1961, p. 859.
- 93 - P. BEAK , J. BONHAM et J.T. LEE Jr. , J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 1569.
- 94 - W. GERRARD et A.H. WOODHEAD , J. Chem. Soc. 1951, p. 519.
- 95 - M. POLONOWSKI et H. SCHMITT , Bull. Soc. Chim. 1950, p. 616.
- 96 - G.A. REYNOLDS , J.A. VAN ALLAN et J. TINKER , J. org. Chem. 1959 , 24 , 1205.
- 97 - E. LIEBER , D. LEVERING et L. PATTERSON , Anal. Chem. 1951, 23, 1594 .
- 98 - J.H. BOYER et H.W. HYDE , J. Org. Chem. 1960, 25, 458.
- 99 - C. TEMPLE , R.L. Mc KEE et J.A. MONTGOMERY , J. Org. Chem. 1965, 30, 829 .
- 100 - M. ROBBA , J.M. LECOMTE et M. CUGNON de SEVRICOURT , C.R. Acad. Sci. 1968, 266, série C , 128.
- 101 - A. ALBERT et G. CATTERAL , J. Chem. Soc. 1967, p. 1533.
- 102 - P. BEAK et J.T. LEE Jr. , J. Org. Chem. 1969, 34, 2125.

- 103 - D. CAGNAIRE et E. PAYO-SUBIZA , Bull. Soc. Chim. 1963, p. 2623.
- 104 - P.K. KORVER , P.J. VAN der HAAK , H. STEINBERG et Th.J. de BOER , Rec. Trav. Chim., Pays-Bas, 1965, 84, 129.
- 105 - P. SCRIBE , C.R. Acad. Sci. 1965, 261, 160.
- 106 - CASSELA FARBWERKE MEINKUR , Brevets GER. 947971 et BRIT. 732521 .

